

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

STATISTISCHER BEITRAG

ZUM FERTILITÄTSPROBLEM DES MANNES

Auswertung von 1522 routinemäßigen Fertilitäts-
untersuchungen sowie von 570 Nachunter-
suchungen aus der Dermatologischen Klinik
der Universität München von 1958-1965
mit modernen statistischen Methoden

Gottfried / Schmidt

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommissar, Direktor: Prof. Dr. C. G. Schirren

STATISTISCHER BEITRAG
ZUM FERTILITÄTSPROBLEM DES MANNES

Auswertung von 1522 routinemäßigen Fertilitäts-
untersuchungen sowie von 570 Nachunter-
suchungen aus der Dermatologischen Klinik
der Universität München von 1958-1965
mit modernen statistischen Methoden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gottfried Schmidt
aus Breslau

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. -J. BANDMANN
Mitberichterstatter: Prof. Dr. C. G. SCHIRREN
Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1966

INHALTSVERZEICHNIS

AUFGABENSTELLUNG	5
ENTWICKLUNG DES FERTILITÄTSPROBLEMS	6
DEFINITION DER ANGEWANDTEN BEGRIFFE	7
URSACHEN DES PRIMÄREN MÄNNLICHEN HYPOGONADISMUS	8
NOSOLOGISCHE KLASSEFIKATION DES PRIMÄREN MÄNNLICHEN HYPOGONADISMUS	9
DIAGNOSTIK UND UNTERSUCHUNGSGANG	11
A. Erhebung der Anamnese	11
B. Allgemeinuntersuchung	11
C. Genitalbefund	11
D. Analyse des Ejakulates.	11
Physiologische Eigenschaften des Ejakulates	
MATERIAL	16
METHODE	20
A. Labormethoden	20
B. Statistische Auswertung	20
ERGEBNISSE	23
ÜBERBLICK	24
I. Einfluß des Alters auf die Qualität des Ejakulates	30
II. Einfluß der Karenzzeit auf die Qualität des Ejakulates	30
III. Beziehungen der einzelnen Befunde des Spermioqramms untereinander	33

1. Spermaplasmafruktose und Spermienzahl	33
2. Motilität und Initialfruktose-Konzentration	34
3. Spermienmorphologie und Initialfruktose	34
4. Initialfruktose und Ejakulatmenge	34
5. Beziehungen zwischen Ejakulatvolumen, Spermiedichte, Motilität und Morphologie	35
IV. Katamnese	36
A. Zeit bis zur Erfüllung des Kinderwunsches	38
B. Abhängigkeit der Konzeptionschance von den einzelnen Faktoren des Spermigramms	39
V. Therapie des primären Hodenschadens ohne Androgenmangel	42
VI. Einfluß der Varikozele auf die spermiogenetische Funktion des Hodens	44
ZUSAMMENFASSUNG	46
LITERATURNACHWEIS	63

AUFGABENSTELLUNG

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist die statistische Auswertung der an insgesamt 1522 Patienten der Fertilitätssprechstunde der Universitätsklinik München aus den Jahren 1958-1965 erhobenen anamnestischen Angaben, der klinischen- und Laborbefunde sowie der Katamnese. Insgesamt konnten von jedem Patienten bis zu 70 solche Angaben und Befunde zusammengetragen werden.

Um die Auswertung in einer Hollerithmaschine zu ermöglichen, wurden sämtliche Daten auf je 2 IBM-Lochkarten pro Patient übertragen.

Auf eine von vorneherein genau festgelegte Fragestellung in der üblichen Form: wie hängt das Merkmal x und die Größe y zusammen, wurde bewußt verzichtet. Bei einem Datenmaterial, welches wie das vorliegende schon unter physiologischen Verhältnissen äußerst großen Schwankungen unterliegt, ist bei einem solchen Vorgehen die Möglichkeit einer Verfälschung der Ergebnisse durch ungewollte Selektion zu groß.

In der analytischen Statistik gibt es eine von SPEARMAN (130) und KRUEGER (73) begründete sogenannte "Faktorenanalyse", deren Konzeption es ist, ein Zahlenmaterial, das heißt Merkmale und gemessene Größen, in seiner Gesamtheit so zur Darstellung zu bringen, daß es übersichtlicher wird, daß Ordnungen und Zusammenhänge sichtbar werden. Grundsätzlich geht man also so vor, daß man nicht eine oder mehrere Fragestellungen festlegt und dann das Patientenmaterial danach gruppiert und untersucht, sondern man setzt möglichst viele, das Patienten-Kollektiv charakterisierende Daten zueinander in Beziehung und erhält einen Überblick über die in dem eingegebenen Material steckenden Zusammenhänge. Die Stichhaltigkeit und die genaue Art der einzelnen gefundenen statistisch-theoretischen Beziehungen muß natürlich dann noch genau ausgearbeitet werden. Der Vorteil der Methode liegt vor allem darin, daß alle vorhandenen Beziehungen auf einmal sichtbar werden, auch hinsichtlich ihres relativen Gewichtes untereinander (Einzelheiten über die Faktorenanalyse siehe unter Methode).

ENTWICKLUNG DES FERTILITÄTSPROBLEMS

Auch im Zeitalter der Geburtenkontrolle stellt die kinderlose Ehe nicht nur ein menschlich-soziales, sondern auch ein ärztliches Problem dar.

Nach verschiedenen Statistiken und Schätzungen sind ca. 10-20 % aller Ehen kinderlos (KÄSER (61), JOEL (57)). Diese Zahlenangaben beziehen sich auf die gewollte und die ungewollte Kinderlosigkeit.

Von jeher war es üblich, die Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit bei der Frau zu suchen und nur sie einer Untersuchung zu unterziehen. Dieses Vorgehen ist um so erstaunlicher, als es durch die Arbeiten von CASPER (10) schon seit 1890 bekannt ist, daß bei einem großen Teil der sterilen Ehen die Ursache beim Manne liegt.

Auch in der späteren Literatur fehlt es nicht an Hinweisen auf die Bedeutung des männlichen Faktors für das Problem der Sterilität.

Der Anteil der männlichen Sub- beziehungsweise Infertilität als Allein- oder Mitursache der Kinderlosigkeit wird dabei im Durchschnitt mit ca. 30 % angegeben (zum Beispiel MARTIUS (91)), von einigen Autoren sogar um 50 % (zum Beispiel SCHIRREN (118) 40-50 %).

Die Notwendigkeit einer andrologischen Untersuchung des Mannes steht also außer Zweifel. Daß diese vor der Untersuchung der Ehefrau stattfinden sollte, ergibt sich aus dem im Verhältnis zu den gynäkologischen Untersuchungen relativ einfachen und völlig gefahrlosen Untersuchungsgang.

DEFINITION DER ANGEWANDTEN BEGRIFFE

Eine Ehe kann als unfruchtbar bezeichnet werden, wenn nach 1 Jahr normalen ehelichen Zusammenlebens keine Schwangerschaft eingetreten ist (Research Correlating Committee of the Am. Soc. for the Study of Sterility).

In der Andrologie wird dabei der Begriff der Sterilität auf die Ehegemeinschaft, der Begriff der Infertilität auf den einzelnen Ehepartner bezogen.

Für die vorliegende Fragestellung soll der Begriff der männlichen Infertilität noch eingengt werden. In der Hauptsache sollen, bedingt durch das Patientenmaterial, nur die durch Schädigung der Gonaden selbst bedingten Fertilitätsstörungen berücksichtigt werden, und da in erster Linie der primäre Hypogonadismus.

Der Funktionsausfall beim primären und sekundären Hypogonadismus kann sowohl die Tubulus - als auch die Leydigzellfunktion des Hodens betreffen.

HORNSTEIN (50) stellte in seiner unten angeführten nosologischen Klassifikation diese bekannte Tatsache erneut heraus.

Das Patientengut einer Fertilitätssprechstunde wird sich vorwiegend aus Männern zusammensetzen, die wegen nicht erfüllten Kinderwunsches in ihrer Ehe die Klinik aufsuchen, also möglicherweise an einer spermiogenitischen Insuffizienz leiden. In der Regel bleibt es bei dieser partiellen Gonadeninsuffizienz mit Sub- beziehungsweise Infertilität, es kommt nicht zu einer Subvirilität, das heißt zu einer Funktionsstörung der Leydigzellen. Der partielle (tubuläre) primäre Hypogonadismus wird also beim Manne nur durch die Infertilität klinisch evident. Ein direktes Symptom, wie bei der Frau das Ausbleiben der Menstruation, ist beim Mann nicht vorhanden (SCHUERMAN (125)). Nach DOEPFNER (13) weisen nur 10-15 % aller sub- oder infertilen Männer endokrine Ausfallserscheinungen auf, nach HEINKE (43) ist der primäre Hodenschaden ohne Androgenmangel mit isoliertem Tubulusschaden der häufigste Hodenschaden.

URSACHEN DES PRIMÄREN MÄNNLICHEN HYPOGONADISMUS

Zu den bekanntesten Ursachen des primären männlichen Hypogonadismus gehören nach HOWARD, SIMMONS und SNIFEN (55), LABHART (74), NOWAKOWSKI (109), TONUTTI (135) und DOEPFMER (13):

- 1) Entwicklungsfehler: Aplasie, Hypoplasie, chromosomale Aberration, Dystopie.
- 2) Entzündliche Erkrankungen akuter und chronischer Art: Mumps, Virusgrippe, Morbus Bang, Malaria, Fleckfieber, Tuberkulose, Typhus.

Die Lues dürfte für die Ätiologie der männlichen Fertilitätsstörungen bedeutungslos sein. Beim Ulcus molle dürften ebenso wie bei der Gonorrhoe heute in europäischen Ländern kaum noch zu einer Infertilität führende Komplikationen auftreten (DOEPFMER (13)).

3) Nichtentzündliche Erkrankungen:

- a) alimentäre Schäden wie Hungerdystrophie und Avitaminosen,
- b) Intoxikationen,
- c) Tumoren,
- d) Mit der Möglichkeit einer direkten oder indirekten Schädigung durch chronischen Alkoholismus muß gerechnet werden (DOEPFMER (13)).

4) Physikalische Einwirkungen:

- a) Wärmeschäden: zum Beispiel die von BEIKÜFNER und LANGHOF (2) bei Elektroschweißen in einem erhöhten Prozentsatz beschriebene Infertilität. Nach HARRISON (37) sowie HANLEY und WEINER (36) ist auch die Hodenparenchymschädigung bei der Varikozele durch eine Temperaturerhöhung bedingt.
- b) Hodentrauma und sonstige mechanische Schädigungen einschließlich iatrogenen Schäden:
Hodentorsion,
Hydrozele, Varikozele,
Zustand nach Grenzstrangresektion,
Zustand nach Leistenbruchoperation.
- c) Strahlenschäden.

NOSOLOGISCHE KLASSIFIKATION DES PRIMÄREN MÄNNLICHEN HYPOGONADISMUS NACH HORNSTEIN

Die derzeit sinnvollste und übersichtlichste nosologische Klassifikation des männlichen Hypogonadismus findet man bei HORNSTEIN (50). Er ordnet alle bis heute bekannten Krankheitsbilder an Hand der 3 pathophysiologisch wichtigsten Kriterien:

- 1) Primäre - sekundäre Gonadenschädigung
- 2) Prä- (beziehungsweise sub-) puberaler - im Gegensatz zum postpuberalen - Beginn der Schädigung
- 3) Trennung der 2 Partialfunktionen (Tubulus - und Leydigzellfunktion) des Hodengewebes, die offensichtlich bis zu einem gewissen Grade unabhängig voneinander ausfallen oder stimuliert werden können.

I. Primärer Hypogonadismus: prä- (beziehungsweise sub-) puberaler Beginn.

1) Vorwiegend Tubulusfunktion betroffen:

- a) DEL - CASTILLO - Syndrom: mit völligem Fehlen des Keim-epithels durch kongenitale oder frühembryonale Entwicklungsstörung. (Nach BANDMANN (1) ist dieser nur histopathologisch diagnostizierbare Hodenschaden von einer erworbenen Hodenparenchymschädigung Grad IV nach SCHINZ und SLOTOPOLSKY (115) nicht zu trennen).
- b) Hodendystopien: wahrscheinlich meist durch eine Entwicklungsstörung der gesamten Gonadenanlage bedingt.
- c) Exogene Tubulusschäden:
Wie zum Beispiel ionisierende Strahlen, Genitaltraumen, schwere Orchitiden (erhöhte entzündliche Reaktionsbereitschaft der Hoden kurz vor und während der Pubertät).
- d) Testikuläre Feminisierung
- e) Hermaphroditismus verus (zum Teil)

2) Vorwiegend Leydigzellfunktion betroffen:

Selten, die Leydigzellen sind meist unempfindlicher gegen innere und äußere Noxen.

3) Tubulus- und Leydigzellfunktion betroffen:

- a) Frühkastration
- b) An- oder Hyporchie
- c) "Echtes" und "falsches" Klinefeltersyndrom
- d) Sogenanntes männliches Turnersyndrom.

II. Primärer Hypogonadismus: Postpuberaler Beginn.

1) Vorwiegend Tubulusfunktion betroffen.

Grad der Schädigung von Hemmung und Verlangsamung der Spermienreifung bis zum vollständigen Verlust des Keimepithels (Depopulation).

a) Hypospermatogenese; Klinisch leichte Oligospermie durch Intoxikation, Ernährungsstörungen, Varikozelen, strahlende Hitze, nach lumbaler Sympathektomie.

b) Spermio-genetischer Stillstand: mit Azoospermie oder hochgradiger Oligospermie. Ätiologie unklar.

c) Tubuläre Hodeninsuffizienz: Azoospermie durch degenerativ - atrophierende Prozesse mit progressiver Tendenz.

d) Strahlenschäden.

2) Vorwiegend Leydigzellfunktion betroffen:

Klimakterium Virile.

3) Tubulus - und Leydigzellfunktionen betroffen:

Schwere Hodenparenchymschädigung mit spermio-genetischer Insuffizienz und beginnendem Androgenmangel. Ätiologie: schwere Unfälle und Traumen, Durchblutungsstörungen (Hodentorsion), Orchitisfolge.

DIAGNOSTIK UND UNTERSUCHUNGSGANG

A. Erhebung der Anamnese.

B. Allgemeinuntersuchung zur Bewertung der androgenbedingten somatisch-muskulinen Prägung der Patienten. (Stimmfarbe, Körperproportionen, abnormer Fettansatz, fehlende Schläfenecken, fehlerhafte Begrenzung der Pubes, Gynäkomastie).

C. Genitalbefund:

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der tubulären Funktion sind Größe und vor allem die Konsistenz der Hoden (Normbereich: 4 bis 5 cm Längsdurchmesser, 2,5-3,5 cm Querdurchmesser).

Nach NIKOLOWSKI (106) ist eine normale Spermiogenese nicht nur bei normal konsistenten, sondern auch bei der Mehrzahl der (mäßig) verkleinerten jedoch normal konsistenten Hoden vorhanden. Konsistenzverminderte Hoden lassen demgegenüber -gleichgültig, ob sie verkleinert sind oder nicht- auf eine verminderte oder aufgehobene Exkretion schließen.

Bei der Palpation der Nebenhoden wird nach Infiltraten gesucht. Nach NIKOLOWSKI (106) kann man bei Lokalisation des Infiltrates im Cauda- bzw. Korpus - Abschnitt einen völligen Verschuß vermuten, während bei Sitz im Caput wegen der dort vorhandenen Vielzahl von Kanälchenlichtungen (etwa 15-16) stets die Möglichkeit einer Durchgängigkeit besteht. Noch wichtiger als die Palpation der zugänglichen Teile des Samenstranges ist die routinemäßige Untersuchung der Prostata bei jeder Fertilitätsuntersuchung. Größe, Konsistenz, Oberflächengestaltung und eventuell Druckschmerzhaftigkeit dieser Drüse geben Auskunft über akute und chronische Entzündungen. Eine weiche Konsistenz zeigt möglicherweise ein Androgen-defizit an (NIKOLOWSKI (106), TONUTTI (136)).

D. Analyse des Ejakulates:

Wie schon vorher dargelegt, kommt der Analyse der Samenflüssigkeit bei der Untersuchung von Patienten einer Fertilitätssprechstunde die größte Bedeutung zu (KIMMIG und SCHIRREN (72), NIKOLOWSKI (107), SCHIRREN (118), VASTERLING (139), KIESSLING (68)).

In der folgenden Übersicht soll ein kurzer Überblick über die physiologischen Eigenschaften der Bestandteile der Samenflüssigkeit gegeben werden. (Über

die in unserer Fertilitätssprechstunde angewandten Gewinnungs- und Meßtechniken siehe unter Methode).

1) Ejakulatvolumen:

Das Volumen der Samenflüssigkeit ist abhängig von der Sekretion der Bläschendrüsen, der Prostata und der COWPERSCHEN Drüsen. Da nach TONUTTI (135) das Ejakulatvolumen unter normalen Verhältnissen (d.h. wenn keine Erkrankungen der sezernierenden Drüsen und keine Samenwegsverschlüsse vorliegen) großenteils vom Grad der Androgenstimulierung der Bläschendrüsen abhängt, gibt es einen rohen, aber klinisch brauchbaren Anhaltspunkt für die endokrine Hodenfunktion. Durchschnittswerte aus Kollektiven fertiler Männer werden in der Literatur wie folgt angegeben:

BELONOSCHKIN (5) (1949): 2,0-6,0 ccm.

FALK und KAUFMANN (22) (1950): 0,5-5,2 ccm,

Mittelwert 2,85 ccm (Standardabweichung = 0,93). Davon waren 11 Fälle unter 2,0 ccm und nur 1 Fall unter 1,0 ccm. (Insgesamt 100 Fälle).

HOTCHKISS (54) u. a. (1938): 3,12 ccm (200 Fälle).

JOEL (57) (1953): 3,0-6,0 ccm, Mittelwert 3,3 ccm.

MAC LEOD (79) (1950): Mittelwert 3,33 ccm, Standardabweichung = 1,62 (800 Fälle).

VASTERLING (139) (1960): 3,0-4,0 ccm. Der höchste bis heute in der Literatur veröffentlichte Mittelwert aus einem Kollektiv sicher fertiler Männer stammt von FARRIS (23) mit 4,30 ccm bei 49 ferilen und 4,70 ccm bei 57 "hochfertilen" Männern. Selbst die von den meisten Autoren als signifikant höher angegebenen Werte aus Kollektiven infertiler Männer erreichen diese Werte nicht.

DOEPFNER (17) bezeichnet eine Samenmenge über 6-8 cm³ als Multisemie, eine Samenmenge von 2,0-2,5 cm³ als Parvisemie.

2) Wasserstoffionenkonzentration:

Einige der in der Literatur angegebenen Durchschnittswerte:

MESSER und ALMQUIST (97) (1938): 7,2

BELONOSCHKIN (4) (1944): 6,7-7,14

VASTERLING (138) (1958) und LANDES (76) (1961): 7,2-7,6

SCHIRREN (118) (1961): 7,5

3) Fruktose:

Von den zahlreichen bis heute im Spermaplasma gefundenen Stoffen hat sich vor allem die Bestimmung der Initialfruktosekonzentration als Routine-

untersuchung eingeführt. Die für die Energieversorgung der Spermien wichtige Fruktose wird in den Samenblasen gebildet. Der Fruktosegehalt des Ejaculats nimmt bei Androgenmangel ab und steigt nach Testosterongaben an (GASSNER (28)).

Durch die Bestimmung der Initialfruktosekonzentration ist es heute leicht möglich die präpuberale sowie die postpuberale Form des isolierten ICSH-Mangels (= sekundäre Leydig-Zellinsuffizienz) zu erkennen (NOWAKOWSKI und SCHIRREN (110)).

Als "Normalwerte" werden von SCHIRREN (118) Fruktosespiegel zwischen 1200 und 4500 γ /ml angesehen.

EICHENBERGER und GOOSSENS (20) fanden Werte von 1000 bis 4000 γ /ml, DAVIS und MC CUNE (11): 591-5100 γ /ml, GROPPER und NIKOLOWSKI (33): 1500-3000 γ /ml.

4) Spermienzahl:

Bis heute gibt es keine absolut verbindlichen Normwerte für die zu einer Konzeption führende Spermiengesamtzahl bzw. Spermiedichte (Anzahl / ccm).

Unbestritten ist lediglich die Tatsache, daß die Wahrscheinlichkeit der Konzeption mit der Zahl der Spermatozoen bis zu einer gewissen Grenze (siehe unter Polyspermie) zunimmt (GAHLEN und WÜST (27)).

1891 errechnete LODE (78) aus 24 durch Coitus condomatus gewonnenen Ejakulaten von 4 Männern einen Mittelwert von 60,87 Millionen pro Kubikzentimeter Ejakulat. Nach SCHIRREN (118) basiert die lange Zeit übliche Ansicht, daß 60 Mill. Spermien / ccm als "normal" anzusehen seien auf dieser Zahl. Da man nur bei einem völligen Fehlen der Spermatozoen von Infertilität sprechen kann, müßte man diesen fiktiven Grenzbereich als Übergang von der Subfertilität zur Fertilität bezeichnen. Mit anderen Worten wäre es der Bereich in dem die Wahrscheinlichkeit eines Konzeptionseintrittes binnen einem Jahr bei Ausklammerung aller anderen Kriterien ein Maximum wird. MAC LEOD (81) glaubte durch Vergleich der prozentualen Häufigkeitsverteilungen der Spermienzahlen eines fertilen Kollektivs (1000 Fälle) und eines infertilen Kollektivs (800 Fälle) diese Grenze bei 20 Millionen gefunden zu haben. Er zog diesen Schluß aus der statistisch signifikanten Differenz (χ^2 - Test) der prozentualen Häufigkeiten unter 20 Mill. Spermien / ccm bei nur unerheblichen Differenzen in den anderen Gruppen.

Zur Kritik an MAC LEODs statistischer Methode, die ihn zu dieser Forderung führte, ist folgendes zu sagen:

Da MAC LEODs Häufigkeitsverteilungen entweder nicht mit einer der bekannten statistischen Verteilungen identisch waren, oder weil ein Test auf eine solche Identität nicht gemacht wurde, mußte er zum Vergleich seiner beiden Patientenkollektive einen parameterfreien Test wie zum Beispiel den Chi-Quadrattest anwenden. Dieser χ^2 -Test kann jedoch (ebenso wie die Parametermethoden) nur zur Verwerfung oder zur Stützung einer Hypothese von der Form: "Ist das Kollektiv A genauso verteilt wie das Kollektiv B?" - verwendet werden (siehe z.B. van der WAERDEN (141)).

MAC LEODs Schlüsse bezüglich einer Grenze zwischen Fertilität und Subfertilität sind also statistisch gesehen unzulässig.

SCHIRREN (118), der mit den meisten Autoren (z.B. FALK und KAUFMANN (22), PAGE und HOULDING (112), HEINKE und DOEPFMER (44) darin übereinstimmt, daß die sogenannte Fertilitätsgrenze mit 60 Mill. Spermien /ml zu hoch angesetzt ist, vermutet sie bei etwa 40 Millionen.

Die obere Normgrenze der Spermiedichte liegt nach DOEPFMER (17) bei 250 (300) Millionen Spermien pro ccm bei einer Samenmenge über 2,5 ccm. Werte darüber werden als Polyspermien definiert. Dabei soll es nach verschiedenen Autoren in einem höheren Prozentsatz zu Aborten und Mißbildungen kommen (MAC LEOD, GOLD und MAC LANE (87, 89), JOEL (58), DOEPFMER (16, 17), MEYHÖFER (98)).

MEYHÖFER (98) fand mittels Ultraviolett-Mikrospektrophotometrie und Feulgenspektrophotometrie eine Herabsetzung der DNS in Spermienköpfen von Patienten mit Hyperspermie und bringt diese Beobachtung in Beziehung zu der gesteigerten Abortrate.

5) Spermienbeweglichkeit

Die Quantität der Motilität errechnet sich aus dem Hundertsatz der sich bewegenden Spermien. MAC LEOD (82) untersuchte bei 732 fertilen Männern innerhalb 5 1/2 Stunden oder weniger den Prozentsatz der gut beweglichen Zellen und errechnete einen Mittelwert von 58 % mit einer Standardabweichung von $\sigma = 16$ %. FALK und KAUFMANN (22) ermittelten an 100 fertilen Männern einen Mittelwert von 61,0 %. (Standardabweichung $\sigma = \pm 12,3$), bei einem Mindestwert von 30 % und einem Höchstwert von 82 %. Sämtliche Untersuchungen wurden innerhalb von 4 Stunden nach Gewinnung durchgeführt. MAC LEOD (82) fand mit der gleichen statistischen Methode wie bei den Spermienzahlen die Grenze zwischen "Fertilität" und "Subfertilität" bezüglich der Motilität bei 40 %, allerdings glaubt er bei über 60 % eine erneute Verbesserung der Konzeptionschance zu finden. Hier ist die gleiche Kritik anzuführen wie im vorhergehenden Abschnitt: MAC LEODs statistisches Vorgehen ist aus den dort genannten Gründen nicht zulässig. Die ein-

zige haltbare Aussage ist die, daß im fertilen Kollektiv die höheren Prozentzahlen stärker vertreten sind als im infertilen, d.h. man kann annehmen, daß die Konzeptionschance mit steigendem Prozentsatz an beweglichen Zellen zunimmt.

6) Morphologie der Spermatozoen:

Im Allgemeinen besteht die Ansicht, daß ein normales Ejakulat nicht mehr als 20 Prozent anormal geformte Spermatozoen enthalten sollte. MOENCH (101), HOTCHKISS (54), HARVEY und JACKSON (40), MAC LEOD und GOLD (83) ermittelten bei 989 fertilen Männern einen arithmetischen Mittelwert von 79 % (Standardabweichung = ± 14 %). Für die mit 60 % von MAC LEOD angegebene untere Grenze gilt wieder die gleiche Kritik wie bei der Spermienzahl. FALK und KAUFMANN (22) fanden bei 100 fertilen Männern 11,6 % abnorme Zellen (Standardabweichung = $\pm 4,5$ %).

Aus den bisher genannten Einzelbefunden ergibt sich die Diagnose. Trotz der Fragwürdigkeit jeder Klassifizierung hielten wir uns an eine Einteilung nach JOEL (57) und SCHIRREN (118):

Normospermie:	60 Mill. Spermien/ml 70 % Motilität 80-85 % normale Zellen 0,25-2 % Zellen der Spermio-genese
Hypozoospermie:	40-60 Mill. Spermien /ml
Oligospermie I-III:	1-40 Mill. Spermien / ml
Kryptospermie:	0-1 Mill. Spermien / ml
Azoospermie:	Fehlen von Spermatozoen bei Vorhandensein von Zellen der Spermio-genese
Aspermie:	Fehlen von Spermatozoen und Zellen der Spermio-genese

Vereinfachte Einteilung in Fertilitätsindices:

Fertilitätsindex 1 = Normospermie (sicher fertil)

Fertilitätsindex 3 = Aspermie (sicher infertil)

Fertilitätsindex 2 = alle Befunde dazwischen (subfertil)

MATERIAL

Diese Arbeit beruht auf den anamnestischen Angaben, den klinischen sowie den Laborbefunden und den katamnestischen Angaben von 1522 Patienten der Universitätsklinik München aus den Jahren 1958 bis 1965.

Bei der Voranmeldung wurde von den Patienten eine sexuelle Karenz von mindestens 5 Tagen verlangt.

Wie der arithmetische Mittelwert von 7,3 Tagen (aus 1392 erstuntersuchten Fällen) zeigt, wurde diese Zeit häufig überschritten.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die von den Patienten angegebenen Karenzzeiten (1392 Spermiogramme).

Karenz in Tagen	Anzahl der Fälle
1	41
2	104
3	170
4	248
5	248
6	106
7	52
8	168
9	19
10	75
11-20	102
20-29	30
über 30	28

Von insgesamt 2402 Spermiogrammen war die Gewinnungsmethode 1910 mal durch Masturbation erfolgt, 47 mal durch Coitus interruptus und 1 mal durch Coitus condomatus. In den restlichen Fällen war sie aus den Aufzeichnungen nicht ersichtlich.

Einen gewissen Überblick über die Anzahl der Untersuchungen pro Fall gibt folgende Tabelle (von 1522 Patienten). Da es sich um ein Datenmaterial handelt, das aus Krankengeschichten erhoben wurde, sind die Angaben nicht vollzählig vorhanden.

	<u>Anzahl der Fälle</u>
1. Spermiogramm	1526
2. Spermiogramm	303
3. Spermiogramm	83
4. Spermiogramm	31
5. Spermiogramm	9
6. Spermiogramm	5
7. Spermiogramm	3
8. Spermiogramm	1

Zur Altersverteilung des ganzen Kollektivs:

Mittleres Alter (Männer): 33,6 Jahre. (Standardabweichung = $\pm 6,6$).

<u>Alter</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
20-29	419
30-39	843
40-49	194
über 50	46

Mittleres Alter (Ehefrauen): 29,7 Jahre. (Standardabweichung = $\pm 5,7$).

<u>Alter</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
20	4
20-29	516
30-39	460
40-49	34
über 50	6

Berufsaufteilung:

<u>Beruf</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
Arbeiter	362
Angestellte	250
Landwirte	90
Beamte	101
Freie Berufe	242
Rentner	8
Handwerker	122

<u>Anlaß zur Untersuchung</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
Kinderwunsch	1130
Kontrolluntersuchung nach Orchidopexie, Leistenbruch- operation, Hodentrauma usw.	9
Gutachten	13
Patient kommt zur Kontrolle seiner Zeugungsfähigkeit (vor der Ehe)	25

KIESSLING (67) empfiehlt die rechtzeitige Untersuchung des Mannes bei kinderloser Ehe nach 1 Jahr erfolglosen Kinderwunsches. Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Ehedauer und die Zeit des nichterfüllten Kinderwunsches bis zur 1. Untersuchung in unserem Kollektiv:

<u>Verheiratet seit (Jahre)</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
0- 1	98
2	162
3	171
4	110
5	119
6	93
7	73
8	122
9	38
10-19	113
20-21	14
keine Angabe	419

<u>Kinderwunsch seit (Jahre)</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
Kein Kinderwunsch	43
1	178
2	199
3	162
4	98
5	96
6	66
7	51
8 und mehr	127
keine Angabe	502

Zur Erhebung der Katamnese bezüglich Erfüllung des Kinderwunsches sowie zur Auskunft über nachträgliche Untersuchungen und Behandlungen bei den Patienten und ihren Ehefrauen wurden an insgesamt 759 Patienten Fragebogen verschickt. 73 Patienten davon waren nicht mehr erreichbar. Von den 686 die einen Fragebogen erhielten antworteten 570, das sind 83 %.

Davon war die Katamnese in 408 Fällen negativ, d.h. es kam zu keiner Konzeption. In 162 Fällen war eine Schwangerschaft nach Untersuchung (mit und ohne Behandlung) in der Sprechstunde eingetreten; und zwar in 124 Fällen eine, in 35 Fällen 2 und in 3 Fällen 3 Schwangerschaften. Zur Geburt eines Kindes kam es 83 x, in 22 Fällen wurden 2 Kinder geboren. 1 Abort trat in 36 Fällen, 2 Aborte in 5 Fällen auf. In 30 Fällen bestand zur Zeit der Nachuntersuchung gerade eine Schwangerschaft.

METHODE

A. Labormethoden:

- 1) Die Bestimmung der Spermiedichte erfolgte nach dem Verfahren der Leucocytenzählung in der Zählkammer nach NEUBAUER.
- 2) Die Quantität der Motilität (= Prozentsatz der gut beweglichen Spermatozoen) wurde im Nativpräparat unter dem Lichtmikroskop bestimmt. (In der Regel 20 Min. nach Verflüssigung des Ejakulates).
- 3) Die Auszählung der pathologischen Zellformen erfolgte aus dem Ausstrichpräparat (Fixierung: 3 Min. in Methylalkohol, Färbung mit Hämalaun nach PANTA MAYER und Eosin Erythronin).
- 4) Die Bestimmung der Initialfruktose erfolgte modifiziert nach DAVIS und MC CUNE (siehe HEINKE und DOEPFNER in JADASSOHN; Methode I (44)).

B. Statistische Auswertung:

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, daß von der durch SPEARMAN (130) und KRUEGER (73) begründeten und von L. THURSTONE (134) weiterentwickelten sogenannten Faktorenanalyse ausgegangen werden soll (Literatur in HENRYSSON (45) und BOCHNIK (7)). Diese Faktorenanalyse beruht statistisch auf der Produktmoment-Korrelation PEARSONS (113), einer mathematisch exakten Methode zur Darstellung der Beziehungen zwischen zwei oder mehreren Variablen oder Meßreihen. A. SCHWARZ (126) bezeichnet diese Korrelation als das Studium der Abhängigkeit von zwei oder mehreren Variablen, d.h. das Ausmaß der Übereinstimmung (nach Grad und Richtung) in korrespondierenden Beobachtungen.

Bei Annahme eines linearen Zusammenhangs kann die Stärke des Zusammenhangs zwischen den zwei Variablen in einer einzigen Indexzahl, dem Korrelations-Koeffizienten ausgedrückt werden. Sie kann Werte zwischen + 1 und - 1 annehmen. Eine Korrelation von + 1 sagt aus, daß die Übereinstimmung zwischen den beiden Variablen vollständig ist, so daß dem höchsten Wert x der höchste Wert y, und dem kleinsten Wert x der kleinste Wert y entspricht, d.h. die Funktion $y = f(x)$ ergibt eine Gerade die keinerlei Streuung aufweist. Werte zwischen + 1 und 0 geben einen positiven Zusammenhang geringerer Stärke an. Die Korrelation 0 bedeutet, daß überhaupt kein Zusammenhang vorliegt, Werte zwischen 0 und - 1 geben die verschiedenen Grade eines negativen Zusammenhangs an. Hohe Wer-

te von y fallen dann mit niederen Werten von x zusammen. Die Korrelation - 1 endlich besagt, daß dem höchsten Wert von y der niedrigste von x entspricht, die Funktion $y = f(x)$ ergibt wieder eine Gerade ohne jede Streuung (HENRYSSON (45)). In unserer Korrelationsmatrix ergibt sich z.B. der Zusammenhang zwischen Zahl der normal geformten und Zahl der pathologisch geformten Spermatozoen definitionsgemäß mit - 1.

Die PEARSONSCHE Formel für die Produktmomentkorrelation lautet:

$$r_{xy} = \frac{\sum (X - M_x) (Y - M_y)}{n \cdot \sigma_x \cdot \sigma_y}$$

$(X - M_x)$ und $(Y - M_y)$ sind die jeweiligen Abweichungen der X und Y-Werte von ihren zugehörigen Mittelwerten M_x und M_y , n = Zahl der Beobachtungen, σ_x und σ_y sind die zugehörigen Standardabweichungen. (Einzelheiten siehe bei LINDER (77), HENRYSSON (45), HILLBRANDT (47), Documenta GEIGY (29)).

Die Größe des jeweiligen Korrelationskoeffizienten hat nur insofern Bedeutung, als man mit steigendem Wert eine engere Korrelation annehmen kann. Dabei spielt natürlich noch die jeweils vorhandene Fallzahl, die Zahl der vorhandenen Angaben und die Art der Verteilung des Kollektivs eine große Rolle. Da unsere Koeffizienten zum Teil sehr niedrig liegen (bedingt durch die großen Streubreiten der einzelnen Daten), haben wir für alle Koeffizienten unter Einbeziehung der oben genannten Kriterien eine Signifikanzprüfung gegen Null vorgenommen. (Nach Formel 712 der Documenta GEIGY, Signifikanzschranke = 1,6449, $P = 0,05$). Der Korrelationskoeffizient zwischen Spermienmotilität und der Morphologie beträgt z.B. + 0,305, der zwischen Spermiedichte und Initialfruktose - 0,23. Die Interpretation des Korrelationskoeffizienten soll danach auf die Aussage beschränkt bleiben: es besteht eine signifikante Korrelation oder nicht. Weitere Schlüsse, vor allem über die absolute Größe der einzelnen Beziehungen, sollen aus den Mittelwertsbestimmungen gezogen werden. Der Weg vom einzelnen Korrelationskoeffizienten zur Faktorenanalyse THURSTONES (134) führt über die sogenannte Korrelationsmatrix (Hollerithmaschinenprogramm BMD 03D), d.h. in unserem Fall: möglichst viele das Patientenkollektiv charakterisierende Daten und Meßgrößen werden alle durch Korrelationskoeffizienten in Beziehung gebracht. Die Faktorenanalyse (Hollerithmaschinenprogramm BMD 03M) ordnet jetzt auf Grund der einzelnen Koeffizienten und sucht größere Zusammenhänge, d.h. das Material wird überschaubarer.

Die Stichhaltigkeit und die genaue Art der durch Korrelation und Faktorenanalyse gefundenen Beziehungen muß natürlich noch geprüft werden. Die relativ einfache und aussagekräftige einfache lineare Regression hat sich im vorliegen-

den Fall wegen der Häufung der Befunde in einzelnen Gruppen nicht bewährt, es wurde deshalb die Mittelwertsbestimmung vorgezogen. (Ein Hollerithmaschinenprogramm für gruppierte Regressionen war nicht verfügbar).

Praktisch wurde so vorgegangen, daß die Daten der 1522 Patienten auf je 2 IBM-Lochkarten übertragen wurden. Die Verschlüsselung der Daten erfolgte in Anlehnung an WAGNER und DOEPFMER (119). Die Auswertung in der Rechanlage des Institutes für Plasmaphysik in Garching wurde zusammen mit Herrn Dr.R. Thurmayer (Chirurgische Klinik der Universität) und Herrn Dipl.Mathematiker G. Dirlich (I.Frauenklinik der Universität) durchgeführt. Die verwendeten Maschinenprogramme stammen aus: W.J.DIXON, Biomedical Computer Programs, School of Medicine, Univ. of Calif., Los Angeles (1964) (12).

ERGEBNISSE

Als stärkster, d.h. das Patientenkollektiv am besten charakterisierender Faktor stellte sich in der Faktorenanalyse das Alter der Patienten, sowie deren Ehefrauen dar. An zweiter Stelle stehen die Beziehungen der einzelnen Befunde des Spermioграмms untereinander, an dritter Stelle steht dem Aussagewert des ganzen Materials nach die Katamnese. Dieses Ergebnis bedeutet, daß eine genauere Auswertung dieser Fragen in unserem Patientenkollektiv statistisch gesehen sinnvoll ist.

Die der Faktorenanalyse zugrunde liegende Korrelationsmatrix (siehe unter Methode) enthält die Beziehungen zwischen 23 Daten jedes Patienten in je einem Faktor ausgedrückt.

(Die Signifikanzprüfung erfolgte nach Formel 712 der Documenta GEIGY, Signifikanzschranke $1,6449 = 5\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit). Weitere Korrelationsmatritzen wurden aus 483 Fällen in denen eine Normospermie diagnostiziert wurde, und aus 790 Fällen mit Fertilitätsindex = 2 (Subfertilität) errechnet.

ÜBERBLICK

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die ermittelten Mittelwerte aus dem ganzen Kollektiv (1522 Fälle), aus 162 Fällen mit erfülltem Kinderwunsch, aus 408 Fällen mit negativer Katamnese sowie aus 483 Fällen in denen eine Normospermie diagnostiziert wurde und aus 790 Fällen mit Fertilitätsindex = 2. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten werden im jeweiligen Kapitel besprochen.

1522 Fälle (ganzes Kollektiv)

	Mittelwert	Standard- abweichung	Zahl der vorhandenen Fälle
Alter des Mannes (in Jahren)	33,6	6,6	1502
Verheiratet seit (Jahren)	5,3	4,9	1040
Kinderwunsch (Jahren)	3,6	2,4	1019
GV pro Monat	9,2	4,7	995
Aborte (Anamnese)	0,13	0,4	1033
Alter der Ehefrau (Jahre)	29,7	5,7	1024
Sexuelle Karez (Tage)	7,3	9,3	1392
Ejakulatmenge (ml)	4,1	2,0	1511
pH-Wert	7,3	0,27	1465
Spermiendichte (in Mill/ml)	61,78	78,8	1517
% bewegliche Zellen	62,0	17,0	1142
% normale Zellen	75,0	8,4	997
% pathologische Zellen	25,0	8,4	997
Fruktose Konzentration (in Gamma/ml)	2740	1560	969
Fertilitätsindex	1,8	0,6	1519
Anzahl der Monate bis zur 1. Konzeption	37,4	23,1	157

483 Fälle mit Normospermie

	Mittelwert	Standard- abweichung	Zahl der vorhandenen Fälle
Alter des Mannes (in Jahren)	33,7	6,4	478
Verheiratet seit (Jahren)	5,0	3,8	350
Kinderwunsch (Jahren)	3,4	2,3	344
GV pro Monat	9,3	4,6	330
Sexuelle Karenz (Tage)	7,5	10,6	443
Ejakulatmenge (ml)	4,1	1,85	481
pH-Wert	7,37	0,27	474
Spermienzahl	111,95	45,0	481
% bewegliche Zellen	68,0	12,6	472
% normale Zellen	77,0	7,2	463
Fruktosekonzentration (in Gamma/ml)	2800	1420	319

790 Fälle mit Fertilitätsindex = 2 (subfertil)

	Mittelwert	Standard- abweichung	Zahl der vorhandenen Fälle
Alter des Mannes (in Jahren)	33,4	6,5	780
Verheiratet seit (Jahren)	5,3	5,7	539
Kinderwunsch (Jahren)	3,6	2,4	529
GV pro Monat	9,3	4,7	523
Sexuelle Karenz (Tage)	6,0	7,9	738
Ejakulatmenge (ml)	4,2	2,13	788
pH-Wert	7,37	0,25	768
Spermiendichte (in Mill/ml)	47,56	87,1	790
% bewegliche Zellen	59,0	16,4	646
% normale Zellen	73,0	8,8	518
Fruktosekonzentration (in Gamma/ml)	2694	1650	520

162 Fälle mit erfülltem Kinderwunsch
(Katamnese)

	Mittelwert	Standard- abweichung	Zahl der vorhandenen Fälle
Alter des Mannes (in Jahren)	32,5	5,6	157
Verheiratet seit (Jahren)	4,3	7,8	155
Kinderwunsch (Jahren)	2,5	1,9	154
GV pro Monat	9,5	4,8	149
Sexuelle Karenz (Tage)	7,0	8,5	157
Ejakulatmenge (ml)	4,1	1,80	161
pH-Wert	7,3	0,21	155
Spermiendichte (in Mill/ml)	90,62	82,8	161
% bewegliche Zellen	64,0	14,2	141
% normale Zellen	75,0	9,2	118
Fructosekonzentration (in Gamma/ml)	2715	1496	83

408 Fälle mit negativer Katamnese

	Mittelwert	Standard- abweichung	Zahl der vorhandenen Fälle
Alter des Mannes (in Jahren)	33,5	5,7	407
Verheiratet seit (Jahren)	5,2	3,4	402
Kinderwunsch (Jahren)	3,9	2,3	399
GV pro Monat	9,0	4,2	384
Sexuelle Karenz (Tage)	6,0	5,9	387
Ejakulatmenge (ml)	4,1	1,93	403
pH-Wert	7,37	0,28	387
Spermiendichte (in Mill/ml)	57,16	77,3	406
% bewegliche Zellen	61,0	16,4	286
% normale Zellen	75,0	7,9	241
Fruktosekonzentration (in Gamma/ml)	2891	1530	235

I. EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE QUALITÄT DES EJAKULATES:

Im Gegensatz zur Frau ist beim Manne Zeugungsfähigkeit bis ins höchste Alter erwiesen (BELONOSCHKIN (6), DOEPFMER (15) und andere). Trotzdem bestehen wenigstens bei einigen Ejakulatbefunden Altersbeziehungen. MAC LEOD (86) fand bei 1600 fertilen und 1400 infertilen Männern in beiden Fällen eine signifikante Zunahme der Spermiedichte, bei gleichbleibendem Ejakulatvolumen. Nach seinen Untersuchungen reicht für die Erklärung dieses Befundes die im Alter abnehmende Coitusfrequenz nicht aus. Die Motilität nahm nur in der fertilen Gruppe kontinuierlich ab, in der infertilen Gruppe erst über 40 Jahren. Die Morphologie blieb gleich.

Aus unserem Kollektiv ergaben sich im ganzen Kollektiv, in den Fällen mit Normospermie und bei den subfertilen Männern folgende Zusammenhänge: (siehe Abb.: 1 bis 3). Das Ejakulatvolumen und die Morphologie blieben in allen 3 Gruppen konstant, d.h. die Größe der Korrelationskoeffizienten r_{xy} war bei der Signifikanzprüfung nicht von 0 verschieden. Die Spermiedichte stieg nur bei den Männern mit Normospermie signifikant an. Die Motilität fiel in allen drei Gruppen gering ab. Obwohl aufgrund der Abb. 2 Zweifel an dieser Aussage bestehen, muß doch der größeren Aussagekraft des Korrelationskoeffizienten der Vorzug gegeben werden.

NOWAKOWSKI und SCHMIDT (111) fanden an 83 Fällen eine signifikante Abnahme der Fruktosekonzentration mit zunehmendem Alter. SCHIRREN (117) sowie HORNSTEIN (49) konnten diese Beziehung bestätigen. Sie stellt den klinischen Beweis der seit langem bekannten Abnahme der Testosteronproduktion im höheren Alter dar. Morphologisch konnte TILLINGER (133) (1957) eine Abnahme der Leydigzellen mit zunehmendem Alter nachweisen.

Wir konnten in unserem Material nur im gesamten Kollektiv und bei den subfertilen Patienten eine signifikante Verminderung der Fruktosekonzentration mit zunehmendem Alter finden (siehe Abb. 3).

II. EINFLUSS DER KARENZZEIT AUF DIE QUALITÄT DES EJAKULATES:

Die sexuelle Karenz ist aus 2 Gründen in der Fertilitätssprechstunde von Bedeutung: einmal will man zur Konstanthaltung der Gewinnungsmethode dem Patienten vor der Untersuchung eine optimale Zeit vorschlagen. Zum zweiten muß man bei der Beratung steriler Ehen die Auswirkungen einer verkürzten oder ver-

30

längerten sexuellen Enthaltbarkeit auf die Spermaeigenschaften kennen.

MAC LEOD und GOLD (85) fanden an 1600 fertilen Fällen eine Zunahme der Konzeptionsrate bei häufigerem sexuellen Verkehr. (Von 16,7 % Konzeptionen in den ersten 6 Monaten bei Ehepaaren die weniger als 1 mal pro Woche Verkehr hatten auf 83 % bei einer Häufigkeit von 4 mal pro Woche und mehr). Da wir in unserem Kollektiv bei den Patienten mit Fertilitätsindex 2 (= subfertil) eine starke Zunahme der Spermiendichte, vor allem bei einer Karenz über 10 Tagen fanden, entstehen Zweifel daran, ob die Ergebnisse MAC LEODs auch für diese Patientengruppe gelten.

In der Literatur wurden bisher unterschiedliche Karenzabhängigkeiten der Ejakulatbefunde bei Patienten mit guten und solchen mit schlechten Spermaeigenschaften wenig beachtet.

1. Karenzabhängigkeit des Ejakulatvolumens:

MAC LEOD und GOLD (84) untersuchten 18 Studenten und 29 Patienten mit Oligospermie mit genau eingehaltenen Karenzzeiten von 3, 6 und 10 Tagen sowie 1095 sicher fertile und 1383 "infertile" Patienten, bei denen die Karenz zwischen einigen Stunden und einigen Tagen schwankte. In allen Gruppen fand sich eine Zunahme des Ejakulatvolumens, die nur in der Gruppe mit den 18 Studenten wegen der geringen Fallzahlen nicht signifikant war. Das Maximum der Zunahme wird zwischen dem 8. und 13. Tag erreicht, danach wird sie geringer.

2. Die Spermiendichte stieg in allen vier Gruppen signifikant an. Während in der fertilen Gruppe erst nach 10 Tagen keine signifikante Zunahme der Spermienzahl mehr eintrat, war das Maximum der Vermehrung in der infertilen Gruppe schon nach 6-8 Tagen erreicht.

3. In allen 4 Gruppen fand MAC LEOD (84) weiterhin eine signifikante Abnahme des Prozentsatzes der beweglichen Zellen nach dem 4. Karenztag. In der fertilen Gruppe ging diese Abnahme bis zum 8.-13. Tag, in der infertilen Gruppe hielt sie mindestens bis zum 14. Tag an.

4. Ein signifikanter Einfluß der Karenzzeit auf die Morphologie der Spermatozoen war bei MAC LEOD nicht vorhanden. HAMMEN (34) hatte 1944 eine Zunahme des Prozentsatzes der abnorm konfigurierten Zellen gefunden.

Es ist verständlich, daß MAC LEOD aufgrund seiner Ergebnisse eine 3-tägige Karenz für optimal hält.

NIERMANN (103) kam durch Untersuchung von 125 Männern aller Fertilitäts-

gruppen zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich Volumen, Spermienzahl, Motilität und Morphologie. Seine Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf eine Karenz bis zu 5 Tagen.

SCHIRREN (118) fand einen kontinuierlichen Anstieg der Spermatozoenzahlen bis zum 11. Karenztag.

Wir fanden in den drei Gruppen unseres Patientenkollektivs folgende Beziehungen: (siehe Abb. 3 bis 5).

1. Das Ejakulatvolumen steigt im ganzen Kollektiv (1522 Fälle), bei den 483 Patienten mit Normospermie und bei den 790 subfertilen Fällen bis zum 10. Tag an, wobei jedoch eine signifikante Korrelation (Signifikanzschranke 1,6449 = 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit) nur im ganzen Kollektiv und bei den Normospermikern besteht.
2. Auch die Spermiedichte steigt in allen 3 Gruppen an. Bei den Normospermikern ist dieser Anstieg jedoch nicht statistisch signifikant. Obwohl unser Kollektiv aus 790 "subfertilen" Patienten natürlich mit dem "infertilen" Kollektiv MAC LEODs (84) nicht direkt zu vergleichen ist, möchten wir doch darauf hinweisen, daß der Anstieg der Spermiedichte in dieser Gruppe nach dem 10. Tag stark zunimmt, während sich bei MAC LEOD schon am 6.-8. Tag ein Maximum fand.
3. Karenzabhängigkeit der Motilität.
Bezüglich der Motilität fanden wir in allen 3 Gruppen eine signifikant negative Korrelation, wobei jedoch wie aus Abb. 4 ersichtlich, die absolute Differenz z.B. von 60 % bei 1-3-tägiger Karenz und 57 % bei über 10-tägiger Karenz in der subfertilen Gruppe minimal ist. Die statistisch signifikante Korrelation auf dem 5 %-Niveau der Wahrscheinlichkeit ergibt sich aus der relativ großen Fallzahl. Dieses Ergebnis stimmt mit STOSSIER (132) gut überein, der in seiner Untersuchung in der Gruppe der Fälle mit Oligospermie keine nennenswerte Abnahme der Motilität fand.
4. Ein signifikanter Einfluß der Karenz auf die Morphologie der Spermien konnte nicht gefunden werden.
5. Angaben über eine Karenzabhängigkeit der Initialfruktosekonzentration finden sich bei HARVEY (38, 39), GROPPER und NIKOLOWSKI (33) sowie SCHIRREN (118).
HARVEY fand bei 725 Ejakulatuntersuchungen von 371 Männern einen Anstieg der Fruktosekonzentration vom 1. bis zum 3. Karenztag (von 2450 γ /ml auf 2800 γ /ml). Vom 3. bis zum 7. Tag war die Zunahme nicht mehr so stark

(Mittelwert 3000 γ /ml), nach dem 7. Tag war eine kontinuierliche Abnahme zu verzeichnen (Mittelwert bei über 14-tägiger Karenz: 2000 γ /ml).

GROPPER und NIKOLOWSKI fanden an 29 untersuchten Männern eine Zunahme der Fruktosekonzentration mit steigender Karenzzeit (unter 4 Tagen Karenzzeit fanden sie nur Werte unter 2000 γ /ml, über 4 Tagen fast nur Werte über 2000 γ /ml).

SCHIRREN (118) und STOSSIER (132) fanden bis zum 6. Karenztag leicht ansteigende Werte. Bei weiter zunehmender Karenz fällt dann der Fruktosespiegel wieder ab.

Unsere Ergebnisse stimmen vor allem bei den Patienten mit Normospermie genau mit diesen Befunden überein (siehe Abb. 5), d. h. nach einem Anstieg der Fruktosewerte bis zum 10. Tag tritt ein signifikanter Abfall ein. In der Gruppe der subfertilen Patienten ist der anfängliche Anstieg nicht vorhanden.

III. BEZIEHUNGEN DER EINZELNEN BEFUNDE DES SPERMIOGRAMMS UNTER-EINANDER:

1. Spermaplasmafruktose und Spermienzahl.

SCHIRREN (118) fand in Zusammenarbeit mit STOSSIER (132) an 447 Fruktoseuntersuchungen von 210 Fällen aller Fertilitätsgrade bei Ansteigen der Spermatozoenzahlen signifikant niedrigere Fruktosewerte. Von durchschnittlich 2819 Gamma/ml bei Azoo- und Aspermien fiel der Fruktosespiegel besonders ab 150 Millionen Spermatozoen/ml auf durchschnittlich 1879 Gamma/ml ab. Nach SCHIRREN hängt dieser Fruktoseabfall möglicherweise mit dem Auftreten östrogenen Substanzen im Spermaplasma zusammen; über eine ICSH-Blockierung im Hypophysenvorderlappen könnte es aufgrund dieser Hypothese zu einer herabgesetzten Testosteronproduktion in den Leydigischen Zellschizonten kommen. Zu dieser Hypothese führten Befunde von McCULLAGH und SCHAFFENBURG (93), die im Bullensperma an die Spermatozoen gebundene östrogene Substanzen feststellten.

HORNSTEIN (49), der an 205 Ejakulaten von Männern seiner Fertilitätssprechstunde ebenfalls einen Abfall der mittleren und maximalen Fruktosekonzentration in der Gruppe der größten Spermienzahlen fand, diskutiert eine lokale Ursache. Er hält es für möglich, daß bei den

hohen Normospermien und den relativen Polyspermien dem Ejakulat nur verhältnismäßig wenig Bläschendrüsensekret beigemischt wird.

Wir fanden in unserem Material in allen 3 Gruppen (ganzes Kollektiv, Patienten mit Normospermie und subfertile Gruppe) einen signifikant negativen Korrelationskoeffizienten. Zur Veranschaulichung siehe Abb.7 und 13 b, wo die mittleren Initialfruktosekonzentrationen in den einzelnen Gruppen der Spermienzahlen dargestellt sind. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren ist besonders ein Abfall in der Gruppe der hohen Normospermien (140 Mill/ml) und Polyspermien deutlich.

2. Motilität und Initialfruktosekonzentration.

Seit den Untersuchungen von MANN (90) ist bekannt, daß die Fruktose als wichtigstes Energiesubstrat für den anaeroben Energiestoffwechsel der Spermien dient. Eine Korrelation zwischen der Initialfruktose und dem Prozentsatz der beweglichen Zellen im Ejakulat besteht jedoch nach HERRERA und KEHIDAI (46) und HORNSTEIN (49) nicht. Auch in unserem Material besteht keine solche Beziehung (siehe Abb.11).

3. Spermienmorphologie und Initialfruktose.

SCHIRREN (116) wies 1955 aufgrund seiner biochemischen Untersuchungen darauf hin, daß ein erhöhter Prozentsatz an pathologisch geformten Spermatozoen als eine der Ursachen für mangelnde fruktolytische Funktion in Frage kommt. Der Initialfruktosespiegel dürfte jedoch durch diese Tatsache nicht beeinflußt werden.

EICHENBERGER und GOOSSENS (20) fanden dementsprechend auch keinerlei Zusammenhänge zwischen Initialfruktosekonzentration und Morphologie. VASTERLING (139) konnte dieses Ergebnis bestätigen. GROPPER und NIKOLOWSKI (33) fanden eine positive Korrelation, d.h. bei einem niedrigen Prozentsatz normal geformter Spermien fanden sie niedrige Fruktosewerte, während ein hoher Prozentsatz normaler Spermien zusammen mit einer hoher Fruktosekonzentration vorkam. In unserem ganzen Kollektiv (969 Fruktosebestimmungen bei 1522 Patienten) war der lineare Korrelationskoeffizient nicht signifikant von 0 verschieden.

4. Initialfruktose und Ejakulatmenge:

Aus der Bedeutung des Keimdrüsenhormons für die sekretorische Aktivität der Samenblasen kann theoretisch eine Korrelation zwischen Fruktosewert und Ejakulatmenge vermutet werden (KIESSLING (65)).

MELAMPY, HOMEYER und PORTER (96), MC CULLAGH und SCHAFFENBURG (94) sowie GROPPER und NIKOLOWSKI (33) fanden dementsprechend eine lineare positive Korrelation. Nach MC CULLAGH und SCHAFFENBURG ging diese Beziehung nur bis zu einem Ejakulatvolumen von 5 ml, danach zeigte sich ein Abfall der Fruktose. SCHIRREN (118) konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. Er fand an insgesamt 148 Fällen bei Ejakulatvolumina von 1,0 bis 6,0 ccm konstante Fruktosekonzentrationen. VASTERLING (139) kam zu dem gleichen Ergebnis. Auch HORNSTEIN (49) fand an 205 Ejakulaten von Männern seiner Fertilitätssprechstunde konstante durchschnittliche Fruktosewerte bei mittleren (1,6-4,0 ml) und größeren (4,1-6,0 ml) Ejakulatvolumina. Über 6,0 ml zeigte sich ein leichter Abfall.

In unserem Material zeigte sich im ganzen Kollektiv (969 Fruktosebestimmungen bei 1522 Patienten) eine signifikante positive Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Formel 712 der Documenta GEIGY mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant von 0 verschieden).

5. Beziehungen zwischen Ejakulatvolumen, Spermiedichte, Motilität und Morphologie:

a) Ejakulatvolumen-Spermiedichte.

MAC LEOD (80) fand bei 1000 "fertilen" Männern keine signifikante Beziehung zwischen Ejakulatvolumen und Spermiedichte, wohl aber bei den 1000 "infertilen" Patienten ein Absinken der Spermiedichte mit zunehmendem Volumen. In unserem Material ergibt sich eine ähnliche Beziehung: bei den 483 Fällen mit Normospermie besteht keine signifikante Korrelation, dagegen ist der berechnete Korrelationskoeffizient im ganzen Kollektiv und bei den 790 Fällen mit Hypozoo- und Oligospermie signifikant negativ, d.h. mit zunehmendem Ejakulatvolumen sinkt die durchschnittliche Spermiedichte -, wie aus Abb. 8 und 12 a ersichtlich ist jedoch nur leicht - ab.

b) Spermiedichte-Motilität:

MAC LEOD (82) fand an seinem großen Patientenmaterial sowohl in der sicher fertilen als auch in der infertilen Gruppe bis zu einer Spermiedichte von 40 Mill./ml einen signifikanten Anstieg des Prozentsatzes der beweglichen Zellen. In unserem Material war in Übereinstimmung damit in allen 3 Gruppen der Korrelationskoeffizient zwischen Spermiedichte und Motilität signifikant positiv, d.h. die Motilität steigt mit zunehmender Spermiedichte an (siehe auch Abb. 9 und 12 b).

c) Spermindichte-Morphologie:

MAC LEOD (81) fand am gleichen Material wie oben in beiden Gruppen eine signifikant positive Korrelation zwischen Spermindichte und Morphologie. Diese Beziehung ging bis zu einer Spermienzahl von 100 Mill./ml, danach blieb die Morphologie konstant.

Wir konnten in allen 3 Patientengruppen einen signifikant positiven Korrelationsfaktor berechnen, d.h. die Morphologie steigt wie erwartet mit zunehmender Spermienzahl an (siehe auch Abb. 10 und 13 a). Bemerkenswert ist, daß der Mittelwert des Prozentsatzes der normalen Zellen in der Gruppe unter 30 Mill. Spermien pro ml mit 70,8 % praktisch noch als normal bezeichnet werden kann.

d) Motilität-Morphologie:

MAC LEOD (81) fand auch hier einen signifikant positiven Zusammenhang in seinem "fertilen" und "infertilen" Kollektiv. Auch aus unseren Daten ließ sich durch einen signifikant positiven Korrelationskoeffizienten ein solcher Zusammenhang statistisch sichern (siehe auch Abb. 6).

IV. KATAMNESE:

Auf die Schwierigkeit das Schicksal einer sterilen Ehe über längere Zeit hinweg zu verfolgen und verwertbare Auskünfte über einen Zusammenhang zwischen klinischem Befund und Fertilitätschance bei Mann und Frau zu gewinnen, hat KIESSLING (65) von andrologischer Seite hingewiesen.

Abgesehen von der natürlich immer vorhandenen Hemmung vor allem der Männer, überhaupt eine Fertilitätssprechstunde zu besuchen, entschwindet der größte Teil der Patienten nach der ersten Untersuchung der Beobachtung des Andrologen und verzichtet auf weitere Beratung und Behandlung. Ein wesentlicher Grund für diese Tatsache scheint uns die Unsicherheit der bis heute vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten zu sein, die sich natürlich vor dem Patienten nicht ganz verbergen läßt. So berichtet z.B. KIESSLING (65), daß sich im Jahre 1959 von 505 Patienten seiner Sprechstunde 398, das sind 78 % nur einer einmaligen Untersuchung unterzogen hätten. Eine weitere Kontrolle dieser Patienten ist meist nur durch Zuschickung eines Fragebogens möglich.

Über katamnestiche Erhebungen mit der Zielsetzung die Abhängigkeit der Er-

füllung des Kinderwunsches von den andrologischen Befunden des Mannes zu untersuchen berichtete FRÜHWALD (26) 1959. Er verschickte Fragebogen an 100 ehemalige Patienten, die seine Sprechstunde wegen nicht erfüllten Kinderwunsches aufgesucht hatten. Von 71 Patienten, die geantwortet hatten, war es in 20 Fällen zur Geburt eines Kindes gekommen. Zusammen mit 16 Aborten und Frühgeburten war es in 36 Fällen zu einer Schwangerschaft der Frau gekommen. Spermienzahl, Quantität der Beweglichkeit sowie Morphologie unterschieden sich bei den 36 Männern, deren Frauen konzipierten, kaum von den 35 Männern, deren Frauen nicht schwanger wurden. (Die Zahl der Spermatozoen im ccm und die Morphologie waren bei letzteren sogar etwas günstiger). Nur im Penetrationsversuch zeigte sich der Samen der fertilen Männer als eindeutig besser).

FRÜHWALD zieht aus diesen Ergebnissen den Schluß, daß ein sicherer Anhaltspunkt für die Fertilität des Mannes aus den üblichen Routineuntersuchungen nicht gewonnen werden kann. Da jedoch fast 50 % der Frauen die nicht gravide wurden, deren Männer jedoch dem andrologischen Befund nach normal waren, an schweren Veränderungen der Adnexe litten, scheint der Schluß den FRÜHWALD aus seinen katamnestischen Erhebungen zieht, verfrüht. (Bei weiteren 11 % dieser Frauen war ein Uterus myomatosus, bei weiteren 6 % eine Endometritis gefunden worden). In einem großen Teil dieser Fälle ist zweifellos die Frau die alleinige Ursache der sterilen Ehe, so daß die guten Spermiabefunde zu Unrecht in der infertilen Gruppe erscheinen. In der Trennung der andrologischen und gynäkologischen Ursachen der sterilen Ehe liegt natürlich eines der größten Hindernisse für eine objektive Beurteilung der Fertilitätschancen. Bis auf die katamnestischen Untersuchungen von MAC LEOD (87) und KIESSLING (64) konnten wir in der Literatur keine Arbeit finden, welche die gynäkologischen Befunde der Frau berücksichtigt. Auch sämtliche Arbeiten MAC LEODs vor 1955 berücksichtigen keine gynäkologischen Befunde. Aus diesem Grunde kommt er an Hand seiner katamnestischen Untersuchungen (1955) an 916 kinderlosen Ehepaaren auch zu teilweise anderen Ergebnissen bezüglich des Zusammenhanges zwischen Konzeptionsrate und Spermiogrammbefunden. Von den 916 Fällen erhielt MAC LEOD in 82,4 % (755 Fälle) Angaben über den weiteren Verlauf der kinderlosen Ehe. Insgesamt kam es in 180 Fällen zu einer Konzeption, bei 575 Fällen trat in dem als Kriterium gewählten Zeitraum von 1 Jahr nach der ersten Samenuntersuchung des Mannes keine Konzeption ein. Auf einen Vergleich mit anderen katamnestischen Untersuchungen wirkt sich diese willkürliche zeitliche Begrenzung natürlich nachteilig aus.

In Übereinstimmung mit seinen früheren Arbeiten fand MAC LEOD (87) auch aufgrund seiner katamnestischen Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen Konzeptionsrate und Ejakulatvolumen, Spermindichte, Motili-

tät und Morphologie. Im Gegensatz zu seiner früheren Angabe, die Fertilitätschance würde über einer Spermiedichte von 20 Mill. pro ml nicht mehr signifikant weiter ansteigen, ergibt sich jedoch eine ansteigende Konzeptionschance bis 60 Mill. Spermien pro ml.

KIESSLING (64) kam aufgrund seiner Nachuntersuchung von 146 Patienten (von 200 mittels Fragebogen angeschriebenen Patienten antworteten 73 %) zu folgendem Ergebnis: In 41 Fällen kam es zu einer Konzeption, in 35 Fällen davon zu Erfüllung des Kinderwunsches. Dabei konnte MAC LEOD insofern bestätigt werden, als eine direkte Abhängigkeit der Konzeptionschance vom Spermabefund des Mannes gefunden wurde. Mit 41 % aller beobachteten Konzeptionen lagen die Männer, bei denen vorher eine Normospermie diagnostiziert wurde, eindeutig über allen anderen Befundgruppen.

Eigene Ergebnisse:

Die Daten zu dieser Untersuchung wurden durch Verschickung von Fragebogen an Patienten der Fertilitätssprechstunde der Jahre 1960 bis Herbst 1963 gewonnen.

Zur Kritik muß gesagt werden:

- 1) In einem großen Teil der Fälle existiert von den früher untersuchten Patienten nur 1 Spermogramm. Bei nur gering voneinander abweichenden Kontrollspermogrammen wurde das letzte vor der Nachuntersuchung gewonnene verwertet, bei extremen Abweichungen wurde der Fall ausgeschieden.
- 2) Wenn durch Angaben in Anamnese oder Katamnese eine Verursachung der sterilen Ehe durch die Frau anzunehmen war, wurde ebenfalls auf eine Auswertung des Falles verzichtet.
- 3) Wie bei jeder nachträglichen Auswertung sind auch im vorliegenden Material nicht alle erhobenen Daten vollständig vorhanden. Bei Betrachtung einzelner Befunde erscheint aus diesem Grunde oft nicht die ganze für das Kollektiv angegebene Fallzahl (z.B. bei den Häufigkeitsverteilungen). Von 686 durch Fragebogen angeschriebenen und erreichten Patienten antworteten 570, das sind 83 %. Davon kam es in 162 Fällen zu einer Konzeption, in 408 Fällen war die Frau nicht schwanger geworden.

A. Zeit bis zur Erfüllung des Kinderwunsches.

Die durchschnittliche Zeit vom Beginn des Kinderwunsches bis zur Konzeption betrug 37 Monate. Aus der Korrelationsmatrix geht ein signifikanter

Zusammenhang zwischen dieser Zeit und dem Fertilitätsindex hervor, d.h. in den Ehen, in denen der Mann dem andrologischen Befund nach als subfertil bezeichnet wurde, wurde der Kinderwunsch später erfüllt als bei normalem Befund des Mannes. Eine Beziehung zu einem einzelnen Spermio-grammbefund war nicht nachzuweisen. Außerdem besteht eine signifikant positive Korrelation der Zeit bis zur Erfüllung des Kinderwunsches mit dem Alter des Mannes und der Frau. Auf eine weitere Darstellung dieser Beziehungen wurde verzichtet, da unser Kollektiv für genauere Aussagen natürlich zu klein ist.

B. Abhängigkeiten der Konzeptionschance.

In unserem Kollektiv ergibt sich aus der Korrelationsmatrix ein signifikant negativer Zusammenhang mit dem Alter des Mannes und der Ehefrau sowie mit der Dauer des Kinderwunsches, ein positiver mit der Spermiedichte und ein negativer mit dem Fertilitätsindex. Die Korrelationskoeffizienten für die anderen Spermio-grammbefunde sind auf dem 5%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit nicht von 0 verschieden (siehe Formel 712 der Documenta GEIGY).

Die Abhängigkeit der Konzeptionschance vom andrologischen Befund soll weiter untersucht werden:

Mittelwerte und Standardabweichungen in den 162 Fällen mit erfülltem Kinderwunsch und den 408 Fällen mit nicht eingetretener Konzeption:

	162 Fälle mit erfülltem Kinderwunsch			408 Fälle mit negativer Katamnese		
	Mittel- wert	Standard- abwei- chung	Anzahl der vorhan- denen Angaben	Mittel- wert	Standard- abwei- chung	Anzahl der vorhan- denen Angaben
Karenz in Tagen	7,0	8,5	157	6,0	5,9	387
Ejakulatvol. in ml	4,1	1,80	161	4,1	1,93	403
pH-Wert	7,3	0,21	155	7,3	0,28	387
Spermiedichte in Mill./ml	90,6	82,8	161	57,1	77,3	406
% bewegliche Zellen	64,4	14,2	141	61,9	16,4	286
% normale Zellen	75,8	9,2	118	75,6	7,9	241
Fruktosekonz. in Gamma/ml	2715	1496	83	2891	1530	235

Eine signifikante Differenz der Mittelwerte besteht auch hier nur für die Spermiendichte (mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %).

Die statistische Aussagekraft von Mittelwerten zur Unterscheidung zweier Kollektive ist allerdings nicht sehr gut, man kann damit nur sehr große Differenzen verifizieren. Auch der Korrelationskoeffizient hat seine Grenzen, er deckt nur lineare oder annäherungsweise lineare Beziehungen auf.

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit bieten die relativen Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Spermiabefunde in beiden Gruppen (siehe Abb. 14 bis 19).

Ejakulatvolumen.

Die Häufigkeitsverteilungen unterscheiden sich unter 1 ml und über 9 ml Ejakulatvolumen, dazwischen sind sie nicht verschieden, d.h. unter 1 ml und über 9 ml Ejakulatvolumen kam es in unserem Kollektiv viel seltener zu einer Konzeption als bei Ejakulatvolumina zwischen 1 und 9 ml. (Damit ist aber natürlich noch keinesfalls der statistische Beweis erbracht, daß sich zwischen 1 ml und 9 ml pH-Wert die Konzeptionschance nicht ändert!).

pH-Wert:

Die Häufigkeitsverteilungen unterscheiden sich wesentlich unter einem pH-Wert von 7,0 und kaum über 7,9. Unter pH = 7,0 kam es in keinem Fall zur Konzeption.

Spermiendichte:

MAC LEOD (70, 76) hatte an einem großen Kollektiv "fertiler" (1000 Fälle) und "infertiler" Männer (800 Fälle) sowie an Nachuntersuchungen eine untere Fertilitätsgrenze von 20 Mill. Spermien gefunden (Kritik hierzu bei GAHLEN und WÜST (27) und SCHIRREN (118), siehe auch unter: "Physiologische Eigenschaften des Ejakulates"). In unserem Material fällt beim Vergleich der Häufigkeitsverteilungen (siehe Abb. 16) vor allem eine große Differenz unter 1 und über 100 Millionen Spermien pro ml auf, d.h. nur bei 4 % aller Männer deren Frauen schwanger wurden war in unserer Sprechstunde eine Spermiendichte von unter 1 Mill./ml festgestellt worden, während es bei den Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch 25 % waren. Auch in der Gruppe zwischen 1 Mill. und 5 Mill. Spermien pro ml ist die Zahl der Patienten deren Frauen nicht schwanger wurden noch größer als die Zahl derer, die einen Beweis ihrer Fertilität erbringen konnten. Über der Grenze von 100 Mill. pro ml ist das Verhältnis umgekehrt.

Aus der Kenntnis der zur Kritik an unserer katamnestischen Untersuchung ange-

fürten Kriterien ergibt sich eine weitgehende Zurückhaltung in der Deutung unserer Ergebnisse. Zweifelloos wird die Ursache der sterilen Ehe in einem Teil der 408 Fälle mit nicht erfülltem Kinderwunsch entweder ganz oder teilweise bei der Frau liegen. (Unsere diesbezüglichen Informationen sind sehr unsicher, da sie nur durch Befragen der Männer in der Sprechstunde und durch den Fragebogen gewonnen wurden). Die Ehemänner dieser Frauen werden zum überwiegenden Teil gute Spermiabefunde aufweisen und so natürlich unser Ergebnis verfälschen. Der Schluß, den wir mit Sicherheit ziehen können ist lediglich der, daß die Spermienzahl von großer Bedeutung für die Konzeptionschance ist.

Motilität: (siehe Abb. 17)

Aus den relativen Häufigkeitsverteilungen der Motilität in der Patientengruppe, die einen Beweis ihrer Fertilität erbringen konnte, und in der Gruppe in der keine Konzeption eintrat, läßt sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen MAC LEODs (82) erkennen. Wir fanden unter 40 % beweglichen Spermatozoen einen wesentlichen Unterschied der beiden Kollektive und können das so deuten; Die Quantität der Motilität muß eine Beziehung zur Konzeptionschance haben. Unter 20 % beweglichen Zellen konnte keine Schwangerschaft beobachtet werden, von 20 bis 40 % kam es in unserem Kollektiv seltener zu einer Konzeption als bei einer Motilität von 50 % und darüber. Eine Aussage über die Grenze Fertilität - Subfertilität bezüglich der Motilität, so wie MAC LEOD das versucht hatte, wollen wir daraus nicht ableiten.

Morphologie: (Abb. 18)

MAC LEOD (80-83, 87) kam durch Vergleich mehrerer großer Kollektive (989 "fertile" und 969 "infertile" Männer sowie 916 katamnestisch erfaßte Fälle) zu dem Ergebnis, daß die Konzeptionschance unter 60 % normalen Zellen stark vermindert sein müsse. Unser Material ist für eine Aussage mit Hilfe der Verteilungskurven leider zu klein (wir haben unter 60 % zu wenig Fälle).

Sowohl aus MAC LEODs als auch aus unseren Verteilungskurven geht hervor, daß der relative Anteil der Patienten mit weniger als 50 bis 60 % normalen Zellen sehr gering ist. Man braucht also zum Vergleich mindestens 1000 Fälle in jeder Gruppe um zu einem signifikanten Ergebnis zu kommen.

Initialfruktosekonzentration: (Abb. 19)

Wie zu erwarten kam es bei Fruktosekonzentrationen unter 1000 Gamma/ml viel seltener zu einer Konzeption als bei Werten darüber. (Siehe dazu unter: "Physiologische Eigenschaften des Ejakulates").

Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten, der Mittelwertsdifferenzen und der Verteilungskurven ergibt sich also die Spermiedichte in unserem Material als der einzige Spermiogrammbefund mit signifikantem Einfluß auf die Konzeptionschance. Ein Einfluß der Motilität wird vermutet, kann aber statistisch nicht gesichert werden. Eine zusätzliche statistisch-methodische Erhärtung dieser Aussage erbrachte die sogenannte Diskriminanzanalyse. Dieses von FISCHER (25) entwickelte Verfahren gestattet es, mehrere oft für sich zur Trennung zweier Kollektive nicht ausreichende Merkmale so zu verbinden, daß doch noch eine statistisch signifikante Unterscheidung möglich wird. Es wurden zur Trennung der beiden katamnestisch untersuchten Patientengruppen (408 Fälle mit unerfülltem und 162 Fälle mit erfülltem Kinderwunsch) mehrere solche Diskriminanzanalysen mit verschiedener Kombination von Spermieeigenschaften durchgeführt (Hollerithmaschinenprogramm BMD 04M, siehe auch unter Methode). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven trat jedoch nur auf, wenn auch die Spermiedichte als Kriterium verwendet wurde.

V. THERAPIE DES PRIMÄREN HODENSCHADENS OHNE ANDROGENMANGEL.

In der andrologischen Literatur gibt es eine große Anzahl von Arbeiten über die therapeutischen Möglichkeiten beim primären Hodenschaden. Trotz vielfach vorhandener gegensätzlicher Meinungen kann man nach Übersichtsreferaten neueren Datums von NIKOLOWSKI (108), KIESSLING (69) und SCHIRREN (120) heute folgende Therapieversuche empfehlen:

1) Vitamin E

EVANS und BISHOP (21) entdeckten 1922 diesen "Nahrungsfaktor x", dessen Fehlen bei weiblichen weißen Ratten Sterilität zur Folge hatte. Bei männlichen Ratten hatte der Mangel an Vitamin E Entartung des Keimepithels im Hoden bis zur Degeneration der Spermatogonien zur Folge (JUHASZ-SCHÄFFER (60)). Bei den männlichen Tieren waren die Veränderungen im Hodengewebe nur bis zu einem gewissen Grade der Schädigung durch Vitamin E-Zufuhr wieder reversibel.

Der exakte Nachweis von Vitamin E-Mangelerscheinungen konnte beim Menschen bis heute nicht erbracht werden.

Seit der Beobachtung von MÖNCH (102), der in einem Fall von Impotenz mit Hodenatrophie und in wenigen Fällen von Oligospermie durch kombinierte Anwendung von Vitamin E-Gaben mit HVL-Extrakt eine Erhöhung der

Spermaproduktion um 25 bis 50 % beobachten konnte, gibt es jedoch immer wieder Mitteilungen über eine Wirkung dieses Vitamins auf die menschliche Spermiogenese. Dabei soll es vor allem zu einer Erhöhung der Spermienzahl kommen.

Neben diesen Befürwortern einer Vitamin E-Therapie (MÖNCH (102), GIESE und BECKMANN (31), NIKOLOWSKI (104)) gibt es jedoch eine ganze Reihe von Mitteilungen, nach denen beim Manne keinerlei spezifische Wirkung auf die Spermiogenese durch Vitamin E festzustellen war (VASTERLING (140), FARRIS (24), HAUCK (41)).

Nach NIKOLOWSKI (104) soll man mit der Dosierung des Vitamin E umso vorsichtiger beginnen, je schwerer der Hodenparenchymschaden ist. (Wegen eines möglicherweise vorhandenen Rebound - Phänomens über den HVL). Nach KIESSLING liegt die Tagesdosis je nach der Schwere der Störung zwischen 10 und 200 mg über 4-8 Wochen. Kontrollspermiogramme sind nötig. Je nach Ergebnis derselben kann eine Wiederholungskur indiziert sein.

2) Reine Testosteron-Behandlung:

In der heute üblichen Dosierung von 10 bis 25 mg 2-3 mal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 200-600 mg (NIKOLOWSKI (104), KIESSLING (69)).

Grundlage dieser Therapie ist die sogenannte "androgene Kontakt- oder Nahwirkung" (TONUTTI (135)). Bei hypophysenlosen Ratten vermag die Zufuhr hoher Dosen von Testosteron oder die intratestikuläre Implantation eines Testosteronpresslings die Spermiogenese zu erhalten (HOHLWEG und ZÄHLER (48)), oder selbst nach völligem Erlöschen wieder bis zur Bildung von Spermien in Gang zu bringen (EIGLER (19)). Eine völlige Restitution der Spermiogenese ist dadurch jedoch nicht gelungen.

3) Kombinierte Vitamin E-Testosteron-Behandlung.

4) Kombinierte Gonadotropinbehandlung (mit Vitamin E und Testosteron).

Von den beiden bekannten gonadotropen Hormonen steuert das ICSH die Androgenbildung in den Leydigischen Zwischenzellen, während das FSH den Ablauf der Spermiogenese im Samenepithel kontrolliert. Letzteres scheint deshalb für die Therapie des primären rein exkretorischen Hodenschadens besser geeignet als das ICSH. Auf dieser theoretischen Grundlage beruht die von STIASNY (131) erstmals angegebene Therapie mit Serumgonadotropin (PMS). Während TRABUCCO und BOTTINI (137) keine

gesetzmäßige Wirkung beim primären Hodenschaden fanden, besteht nach KIMMIG (71) und SCHIRREN (120) eine sichere Wirkung auf die Spermiogenese. SCHIRREN (120) schlägt eine Dosierung von wöchentlich zwei Injektionen PMS à 1000 IE bis zu einer Gesamtdosis von 12 000 IE vor. Im Anschluß daran gibt er Testosteronpropionat 10 mg wöchentlich über 6 Wochen.

In der Fertilitätssprechstunde der Dermatologischen Universitätsklinik München wurden an Patienten mit Oligospermien aller Grade Therapieversuche mit folgenden Medikamenten durchgeführt:

- 1) Vitamin E (Ephynal-Hoffmann-La Roche): 10 bis 100 mg täglich je nach Schweregrad der Oligospermie 4-8 Wochen lang.
- 2) Testosteronpropionat in der oben angegebenen Dosierung.
- 3) Testicomb (= 1000 IE HCG + 25 mg Testosteronpropionat) zweimal wöchentlich 1 Ampulle i. m., Gesamtdosis 12 Ampullen.
- 4) Cytomel (= 1 - Trijodthyronin).
- 5) Vitamin E in Kombination mit Testosteron und Testicomb.

Bei keinem der genannten Medikamente konnte eine signifikante Wirkung auf einen der Ejakulatfaktoren beobachtet werden.

VI. EINFLUSS DER VARIKOZELE AUF DIE SPERMIOGENETISCHE FUNKTION DES HODENS:

Durch die Arbeiten von HAMMEN (34), HARRISON (37), HANLEY (35), SCOTT (127), BOHNSTEDT (8) sowie MEYHÖFER und WOLF (99) ist der negative Einfluß der Varikozele auf die spermiogenetische Funktion des Hodens gesichert. HORNSTEIN (52) stellte vor allem die histologischen Veränderungen der geschädigten Hoden heraus.

Über Anatomie, Ätiologie, Klinik und Pathogenese siehe bei HORNSTEIN (52).

Es soll an dieser Stelle nur über ein Ergebnis unserer Korrelationsmatrix berichtet werden: Mit zunehmendem Schweregrad der Varikozele zeigte sich eine Abnahme der Spermienzahl und der Motilität. Alle anderen Spermaeigenschaften änderten sich nicht signifikant. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von SCOTT (127) gut überein, der bei sehr kleinen Varikozelen zunächst eine Beeinflussung

der Motilität und bei zunehmender Varikozele auch eine Verminderung der Spermienzahl fand.

Von den 1522 Patienten unserer Sprechstunde in den Jahren 1958 bis 1965 war in 128 Fällen = 8,5 % eine Varikozele vorhanden. RUSSELL (114) gibt die Häufigkeit der Varikozele bei fertilen Männern mit 2 % an, während es bei den Patienten seiner Sprechstunde 9 % waren.

Unsere Fälle teilen sich nach Schweregraden und ein- bzw. doppelseitigem Auftreten folgendermaßen auf:

<u>Varikozele</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
Leichten Grades links	34
mittleren Grades links	25
hochgradig links	31
leichten Grades rechts	10
mittleren Grades rechts	3
hochgradig rechts	keine
leichten Grades beidseits	9
mittel- und hochgradig beidseits	16
Summe	128

ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund einer Auswertung der an 1522 Patienten der Universitätsklinik München aus den Jahren 1958-1965 erhobenen anamnestischen Angaben, der erhobenen Befunde sowie der katamnestischen Angaben mit den Mitteln der modernen Statistik konnten folgende Ergebnisse gewonnen werden:

1) Altersbeziehungen:

Die Spermiedichte steigt mit dem Alter an, die Motilität der Spermien und die Initialfruktosekonzentration sinken ab.

2) Karenzbeziehungen:

Das Ejakulatvolumen steigt mit zunehmender Karenzzeit bis zum 10. Tag an. Die Spermiedichte nimmt über den 10. Tag hinaus zu. Die Spermienmotilität nimmt mit zunehmender Karenzzeit ab, die Morphologie ändert sich nicht signifikant. Die Initialfruktosekonzentration steigt bis zum 10. Tage an, danach tritt ein signifikanter Abfall ein.

3) Beziehungen der einzelnen Befunde des Spermioграмms untereinander.

- a) Mit zunehmender Spermienzahl nimmt die Initialfruktosekonzentration ab (vor allem ab 140 Mill/ml).
- b) Zwischen der Initialfruktose und der Spermienmotilität sowie der Morphologie besteht kein Zusammenhang.
- c) In unserem Kollektiv besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen Initialfruktose und Ejakulatvolumen.
- d) Die 3 wichtigsten Eigenschaften des Spermioграмms: die Spermiedichte, die Motilität und die Morphologie sind signifikant positiv korreliert.

4) Katamnese:

- a) Die Zeit vom Beginn des Kinderwunsches bis zur Konzeption zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Fertilitätsindex des Mannes, dem Alter des Mannes und dem Alter der Frau. Eine Beziehung zu einem einzelnen der Spermiogrammfaktoren war nicht nachzuweisen.
- b) In unserem Kollektiv kann vor allem der Einfluß der Spermiedichte auf die Konzeptionsrate statistisch gesichert werden. Der Einfluß der Motilität (% bewegliche Zellen) ist wahrscheinlich, aber statistisch nicht zu sichern. Für

den Nachweis einer Beziehung zwischen Spermienmorphologie und Konzeptionsrate sind die beiden katamnestisch erfaßten Gruppen mit 162 Patienten mit erfülltem und 408 Patienten mit nicht erfülltem Kinderwunsch zu klein.

c) Therapie:

Weder mit Vitamin E (Ephynal-Roche), noch mit Testosteron, Testicomb, Cytomel und Vitamin E in Kombination mit Testosteron und Testicomb konnte eine spezifische Wirkung auf einen der Ejakulatfaktoren beobachtet werden.

d) Varikozele:

Von 1522 Patienten der Fertilitätssprechstunde wiesen 128 = 8,5 % eine Varikozele auf. Mit zunehmendem Schweregrad der Varikozele zeigte sich eine Abnahme der Spermiedichte und der Motilität der Spermatozoen.

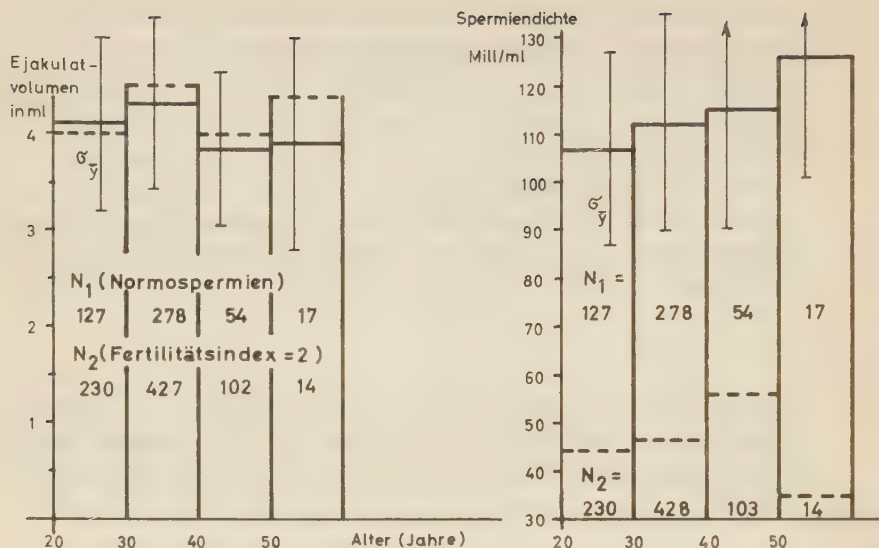


Abb.1. Altersabhängigkeit von Ejakulatvolumen und Spermien-dichte (Patienten mit Fertilitätsindex 1:—und 2:--- getrennt)

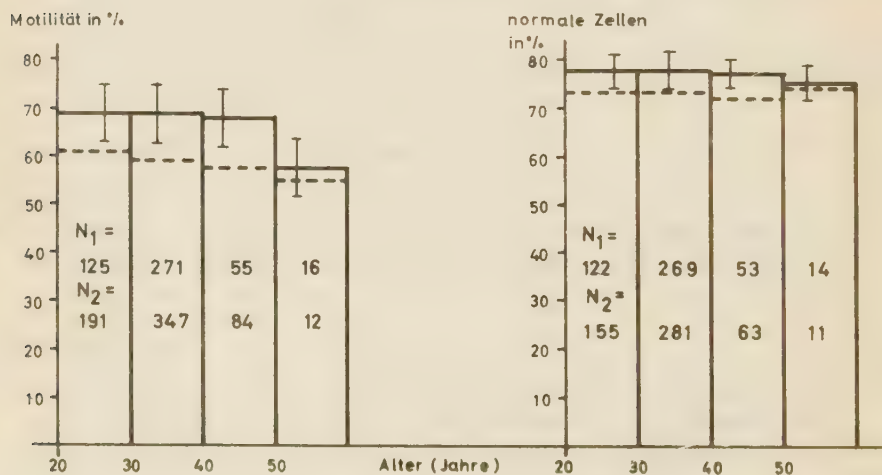


Abb.2. Altersabhängigkeit von Motilität und Morphologie

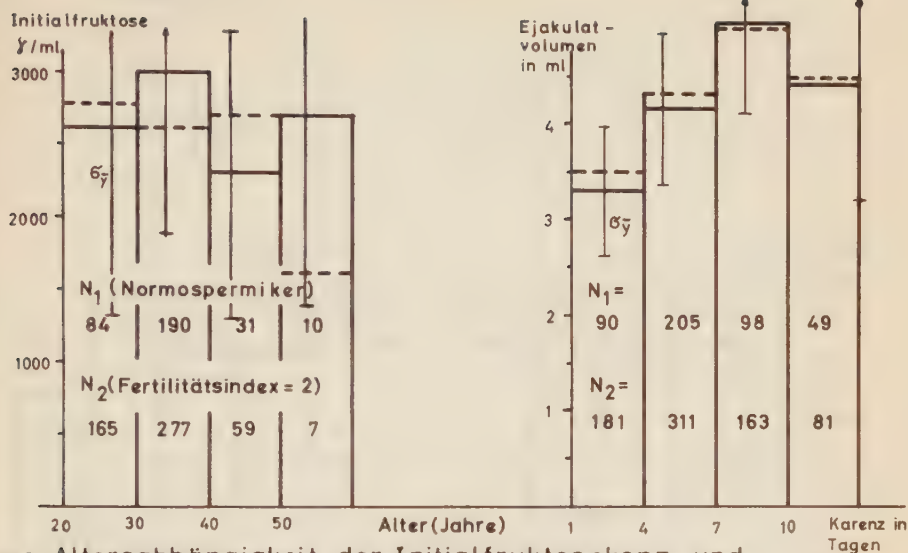


Abb.3. Altersabhängigkeit der Initialfruktosekonz. und Karenzabhängigkeit des Ejakulatvolumens
(Patienten mit Fertilitätsindex 1: — und 2: - - - - - getrennt)

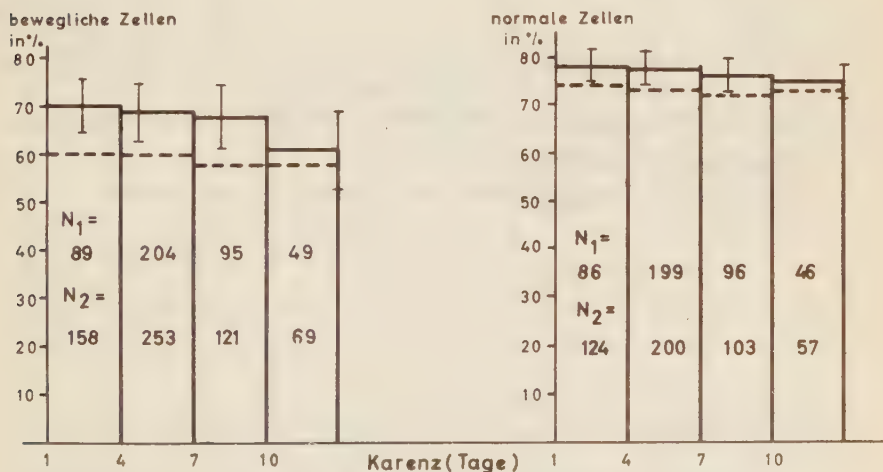


Abb.4. Karenzabhängigkeit der Spermienmotilität und der Morphologie

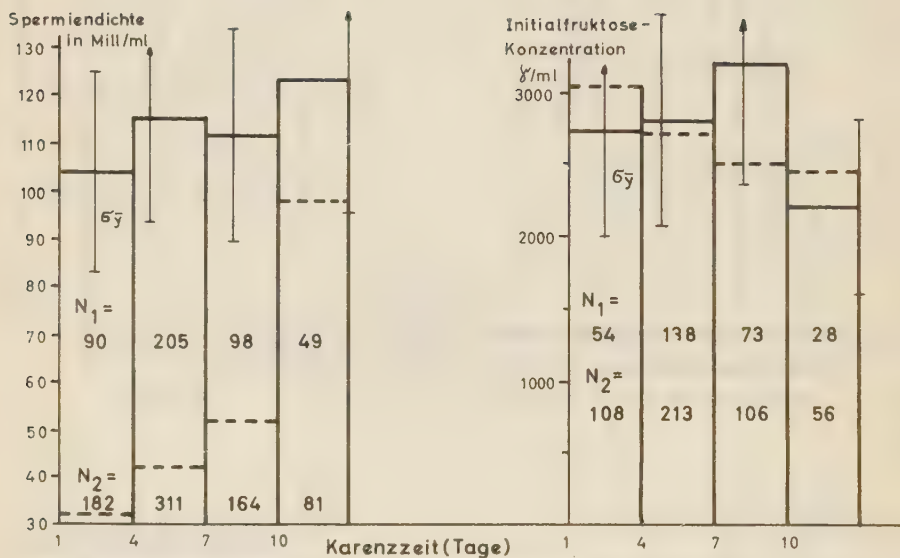


Abb.5. Karenzabhängigkeit der Spermiendichte und der Fruktosekonzentration
(Patienten mit Fertilitätsindex 1: — und 2: - - - getrennt)

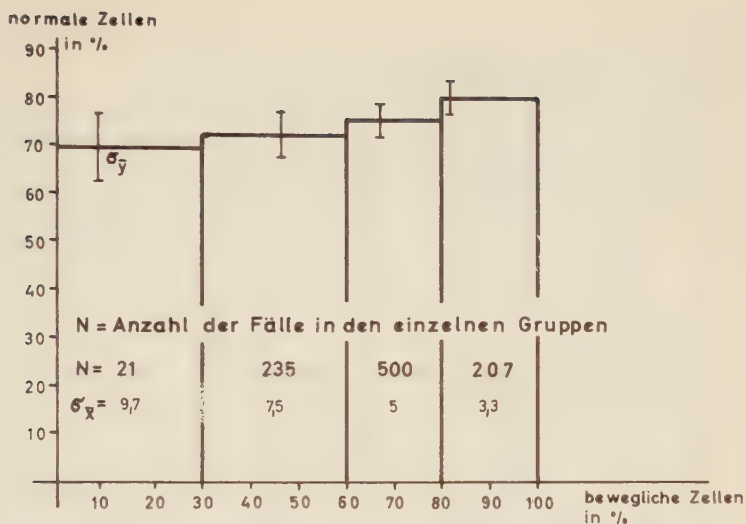


Abb.6. Beziehung zwischen Spermienmotilität und Morphologie im ganzen Kollektiv

$\sigma_{\bar{x}}$ und $\sigma_{\bar{y}}$ = Standardabweichung des jeweiligen Mittelwertes

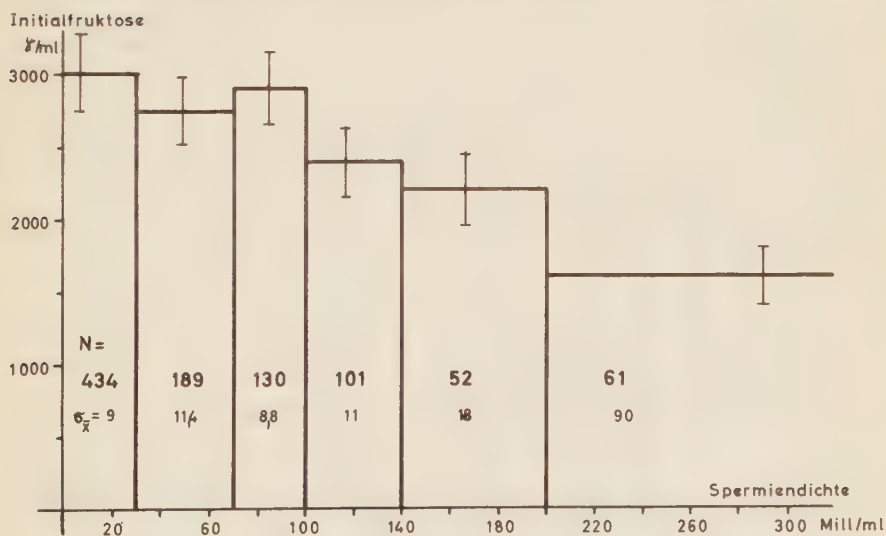


Abb.7. Beziehung zwischen Spermiedichte und Fructosekonzentration im ganzen Kollektiv

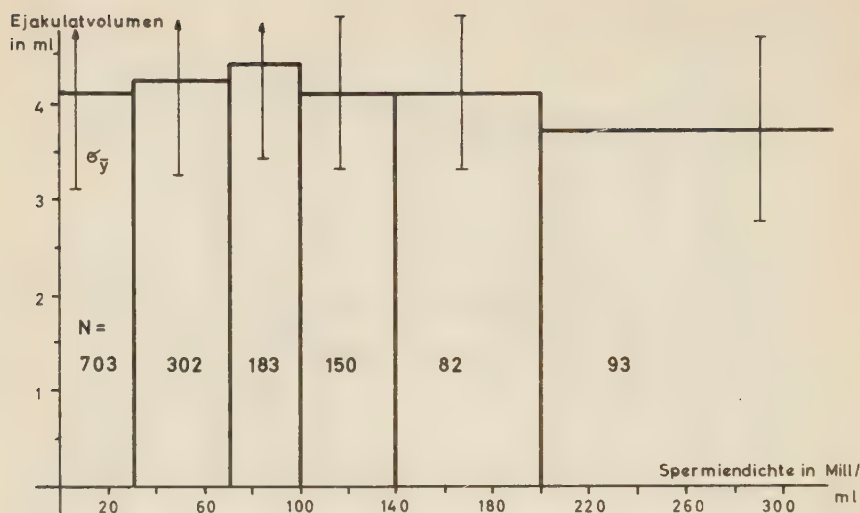


Abb.8. Beziehung zwischen Spermiendichte und Ejakulatvolumen im ganzen Kollektiv

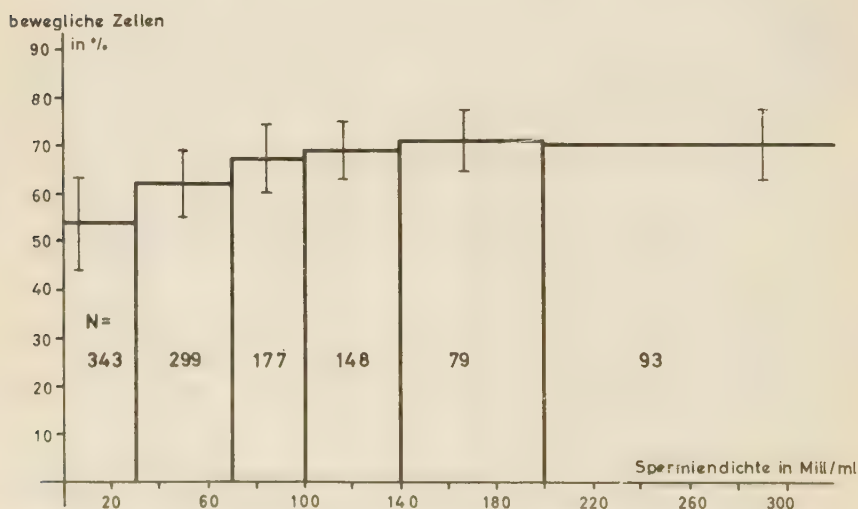


Abb.9. Beziehung zwischen Spermiendichte und Motilität im ganzen Kollektiv

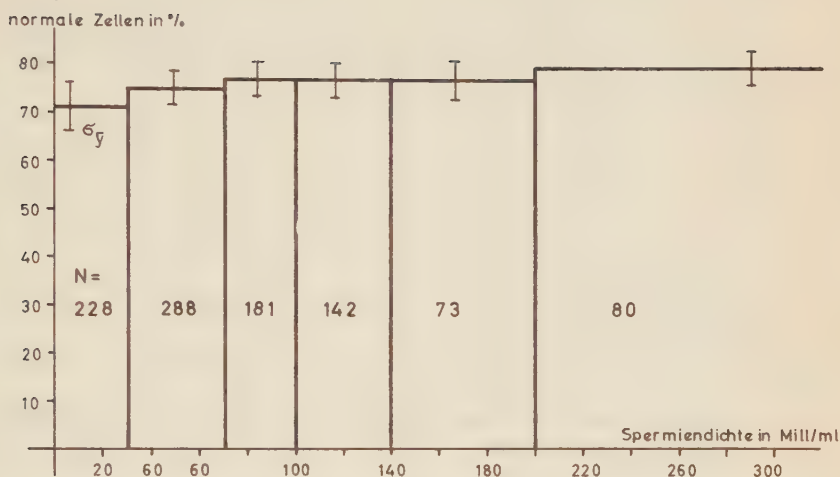


Abb.10. Beziehung zwischen Spermiendichte und Morphologie im ganzen Kollektiv

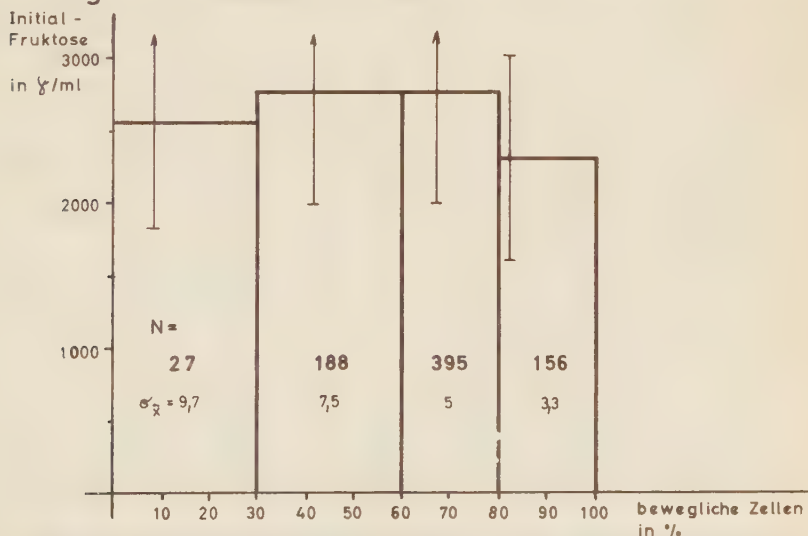


Abb.11. Beziehung zwischen Motilität und Initialfruktose im ganzen Kollektiv

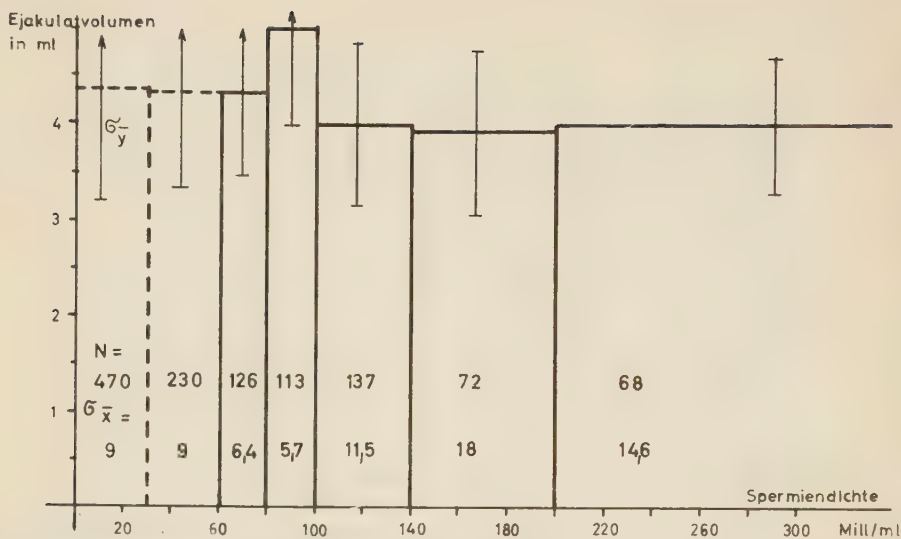


Abb.12a. Beziehung zwischen Spermiendichte und Ejakulatvolumen
(Patienten mit Fertilitätsindex 1:— und 2:---- getrennt)

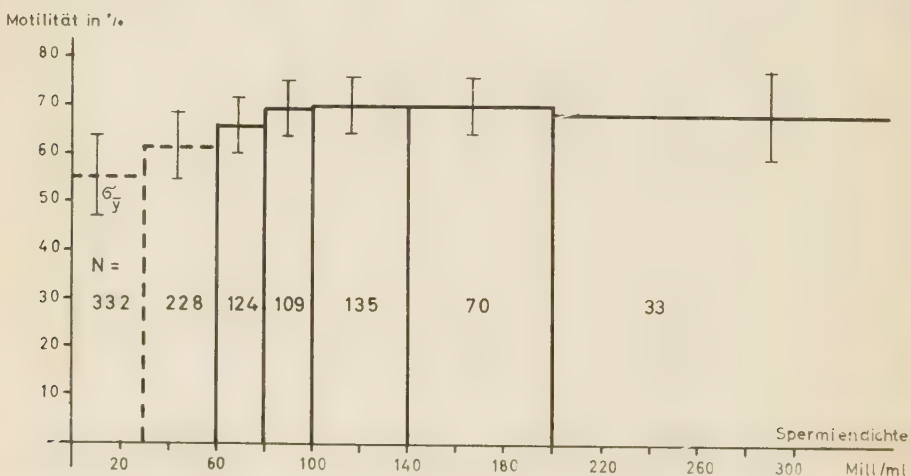


Abb.12b. Beziehung zwischen Spermiendichte und Motilität

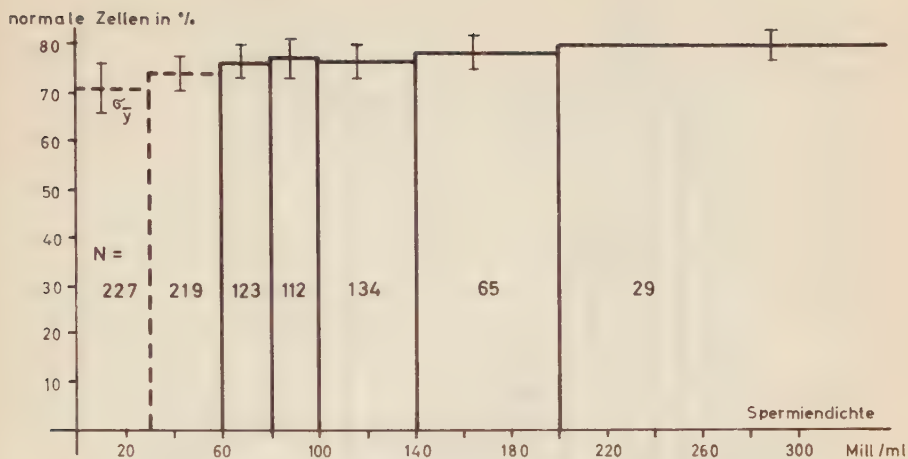


Abb.13a. Beziehung zwischen Spermiendichte und Morphologie
(Patienten mit Fertilitätsindex 1: — und 2: ---- getrennt)

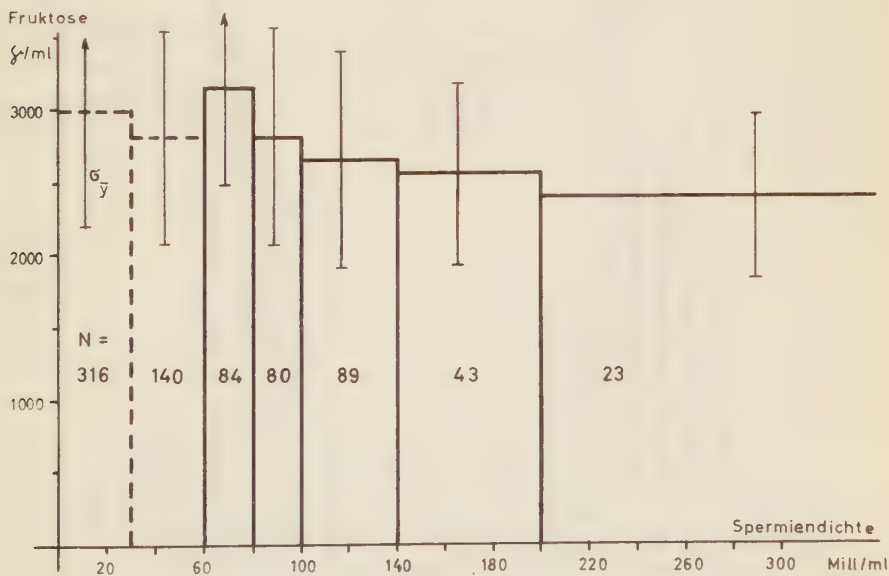


Abb.13b. Beziehung zwischen Spermiendichte und Initialfructose

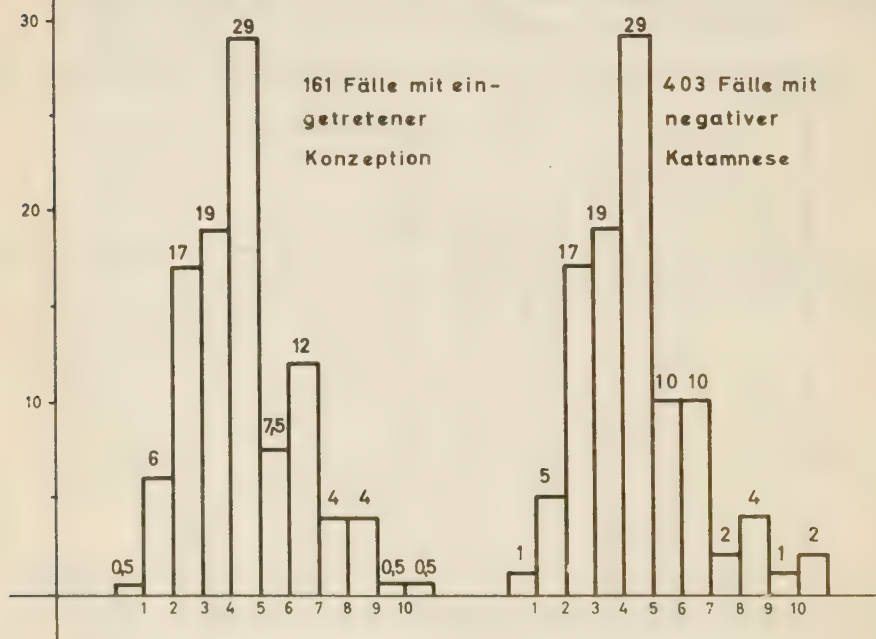
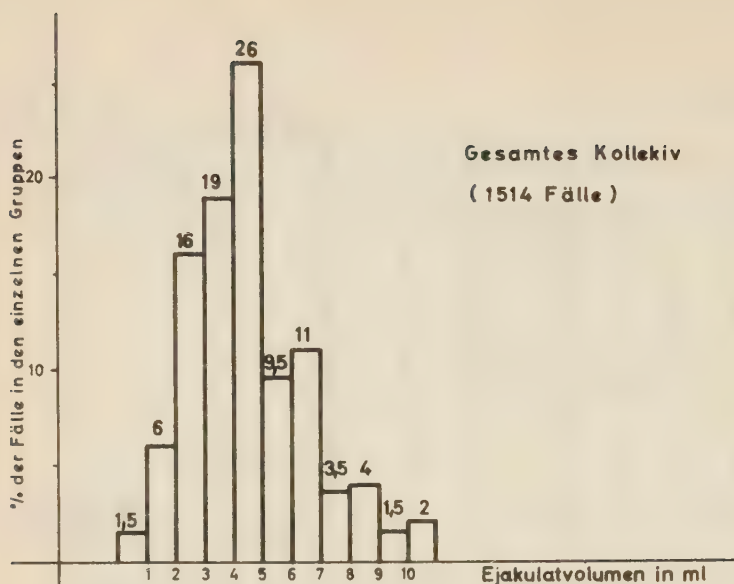


Abb.14. Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Ejakulat-
volumina

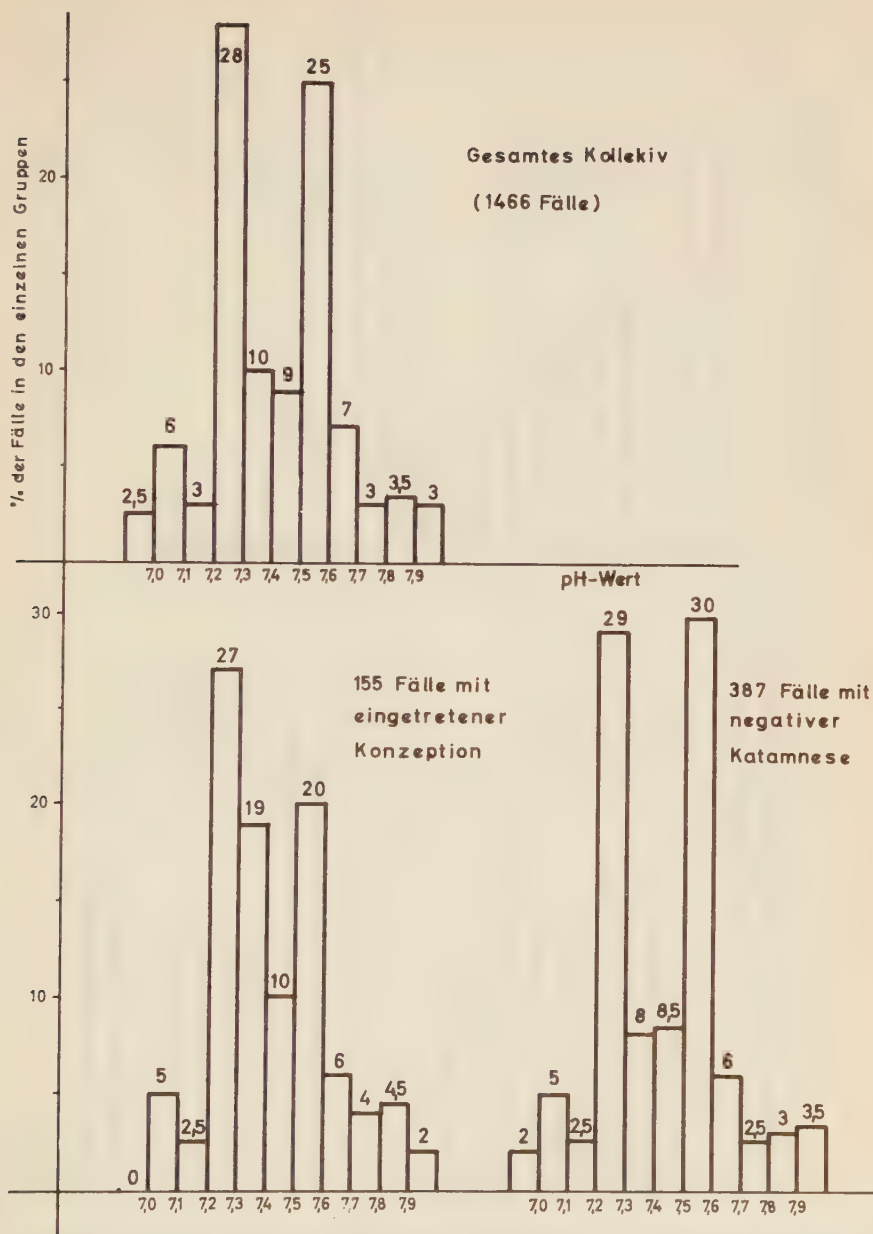


Abb.15. Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der pH-Werte des Ejakulates

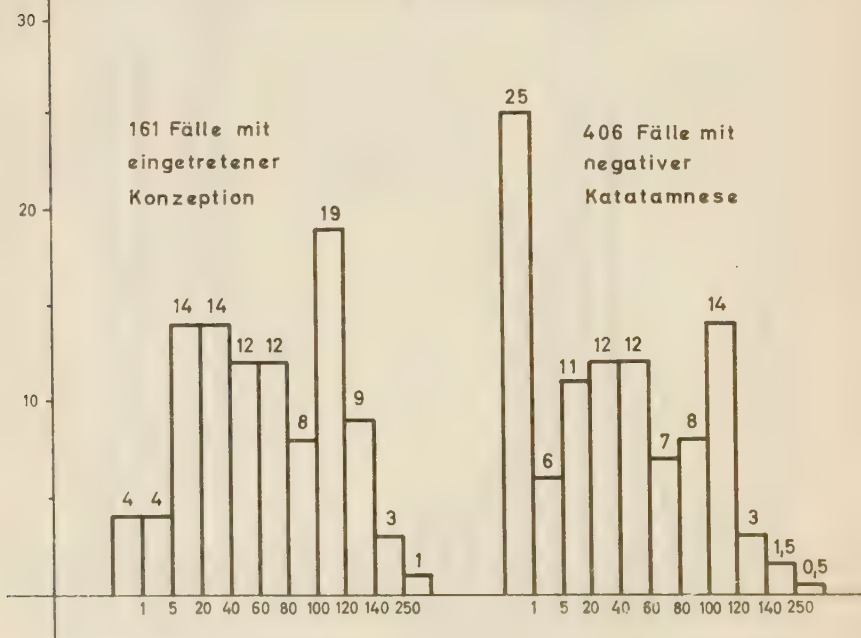
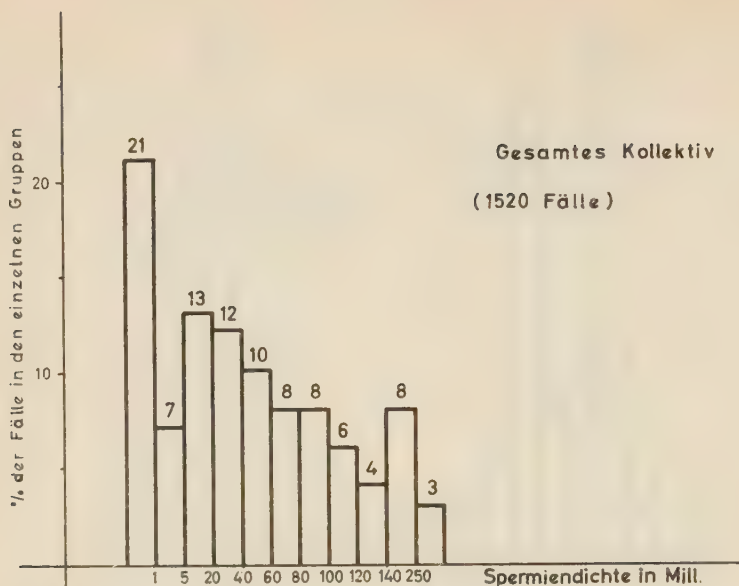


Abb. 16. Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Spermien - dichte

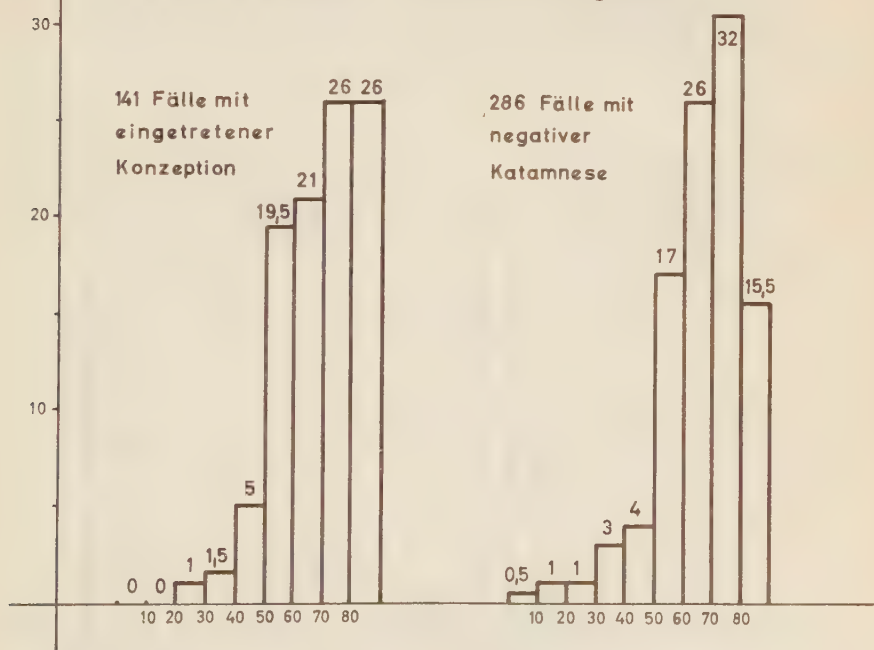
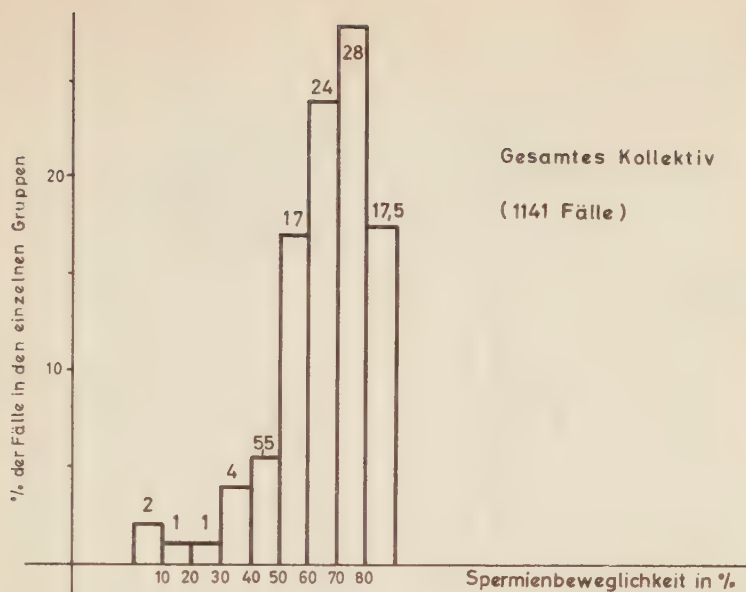


Abb.17. Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Spermien - beweglichkeit

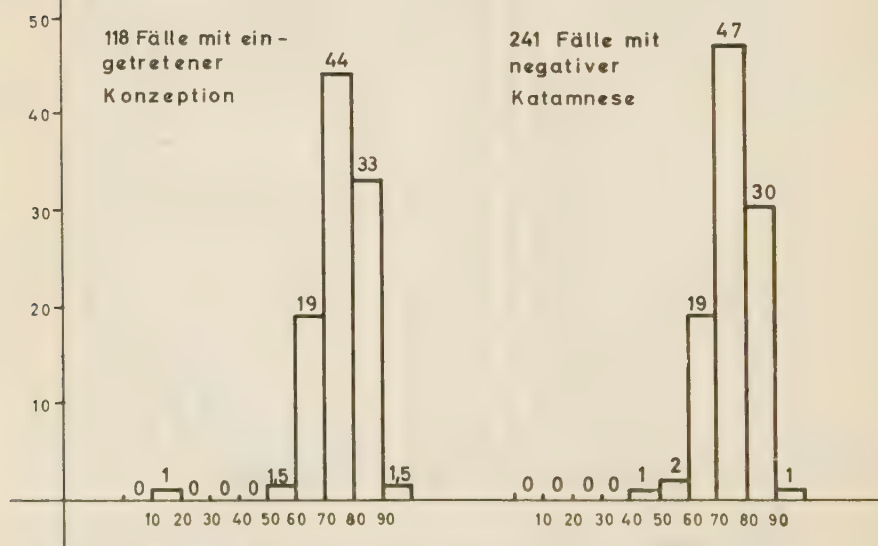
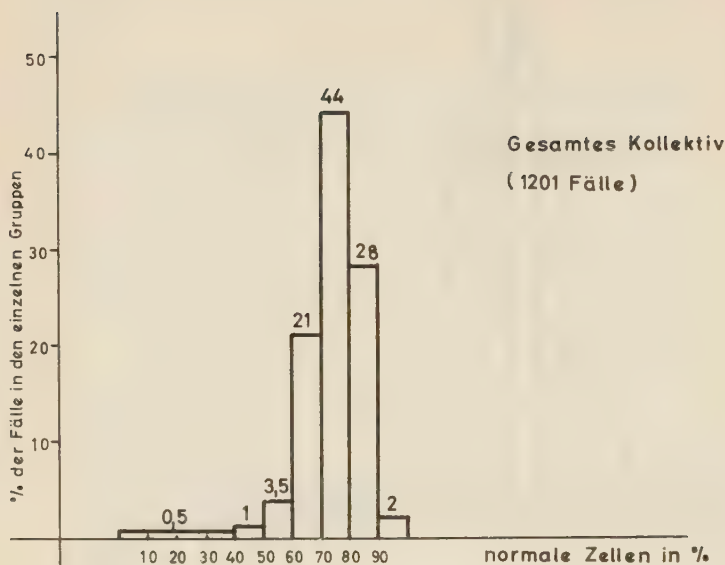


Abb. 18. Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der normalen Zellen

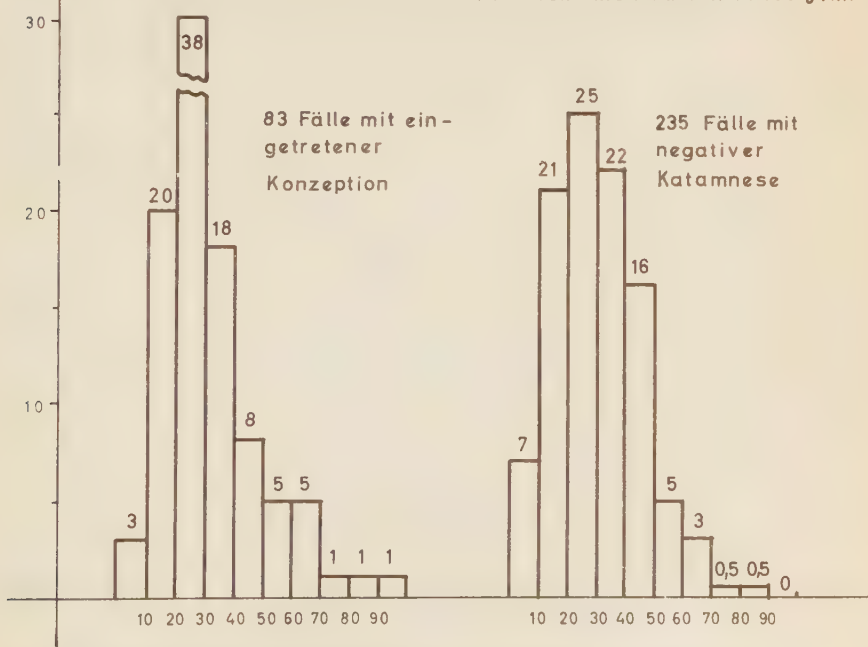
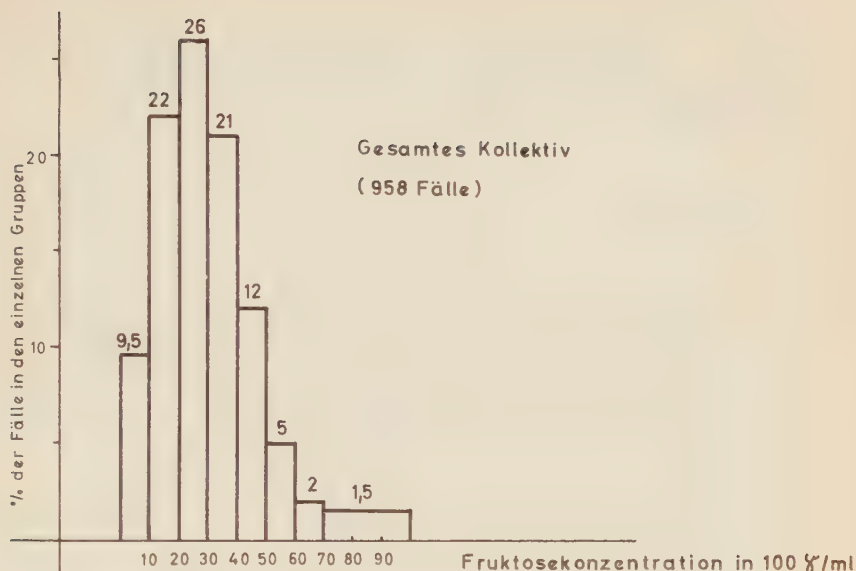


Abb. 19. Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Initial-Fruktosewerte

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. -J. Bandmann und Herrn Dr. R. Milbradt möchte ich für die Überlassung des Themas, sowie für die tatkräftige Unterstützung während der Ausarbeitung auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Herrn Dr. R. Thurmayr und Herrn Dipl. Mathematiker G. Dirlich danke ich für ihre wertvolle Beratung bei der statistischen Auswertung des Materials.

Der Firma Deutsche Hoffmann-La Roche A.G. danke ich für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

LITERATURNACHWEIS

1. BANDMANN, H.-J.: Das sogenannte Sertolizell-Syndrom.
Vortrag bei der Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Freiburg (1965) z. Zt. im Druck.
2. BEIKÜFNER, H.D. und LANGHOF, H.:
Über gehäufte pathologische Ejakulationsbefunde bei Elektro-Schweißern.
Dtsch. Gesundh. wesen 14, 2280 (1959).
3. BELONOSCHKIN, B.: Biologie und Klinik der Spermatozoen.
Arch. f. Gyn. 169, 151 (1939).
4. BELONOSCHKIN, B.: Biologie der menschlichen Spermatozoen im Konzeptionsgeschehen.
Leipzig: Thieme, 1944.
5. BELONOSCHKIN, B.: "Zeugung beim Menschen im Lichte der Spermatozoenlehre".
Sjöbergs Förlag, Stockholm (1949).
6. BELONOSCHKIN, B.: Spermiogenesis in Elderly Men.
Fertility and Sterility 5, (1954) 182-192.
7. BOCHNIK, H.J. und LEGEWIE, H.:
Multifaktorielle klinische Forschung.
Statistische Auswertung mit einer Faktorenanalyse bei progressiver Paralyse.
Ferdinand Enke, Stuttgart 1965.
8. BOHNSTEDT, R.M.: Fertilitätsstörungen bei Varikozelen und nach Hodendystopien und Leistenbruchoperationen.
Z. Geburtsh. 157. Beitr. z. Fert. und Steril. 156-161 (1961).
9. CARY, W.H.: Examination of semen with special reference to its gynecological aspects.
Am. J. Obst. a. Gynec. 74, 615-638, 1916.
10. CASPER, L.: "Impotentia et Sterilitas virilis".
Finsterlin-Verlag, München (1890).

11. DAVIS, M.E. and MC CUNE, W.:
Fructolysis of Human Spermatozoa.
Fertility and Steril. 1, 362-372 (1950).
12. DIXON, W.J.:
Biomedical Computer Programs Health Sciences
Computing Facility.
School of Med. Univ. of Calif., Los Angeles (1964).
13. DOEPFMER, R.:
In Jadassohn, J.
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Bd. 6 S. 417 und S. 439.
Springer-Verlag, Berlin 1960.
14. DOEPFMER, R.:
Praktische Hinweise für die Durchführung und Be-
urteilung des Spermioграмms,
Z. Haut- u. Geschlechtskrankheiten 19, 305 (1960).
15. DOEPFMER, R.:
Die männliche Fertilität bei Jugendlichen und Grei-
sen.
Dtsch. med. Wschr. 85, 427-430 (1960).
16. DOEPFMER, R.:
Die Bedeutung der absoluten Polyspermie für die
Ätiologie einer sterilen Ehe und gehäufte Aborte.
Münch. Med. Wschr. 104, 794 (1962).
17. DOEPFMER, R.:
Die klinische Bedeutung der absoluten, der partiel-
len (einseitigen) und der relativen Polyspermie für
die Pathogenese der männlichen Infertilität.
Arch. f. klin. exp. Derm. 215, 246 (1962).
18. DÖRING, G.K.:
Die Portiokappe als Hilfsmittel zur Verbesserung
der Konzeptionschancen bei Oligospermie.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 23, 492 (1963).
19. EIGLER, F.W.:
Über die Wirkung von Testosteron und Desoxycorti-
costeron auf den Hoden langfristig hypophysektom-
mierter Ratten.
Endocrinology 33, 296 (1956).
20. EICHENBERGER, E. und GOOSSENS, O.:
Fructose und Fruktolyse im menschlichen Samen.
Schw. med. Wschr. 80, 1073 (1950).
21. EVANS, H.M. und BISHOP, K.S.:
Existence of a hitherto unknown dietary factor
essential for reproduction.
J.A.M.A. 89, 1587.

22. FALK, C. und KAUFMANN, A.:
What Constitutes a Normal Semen?
Fertility and Steril. 1, 489-503 (1950).
23. FARRIS, E.J.:
Number of motile spermatozoa as index of fertility
in man; study of 406 semen specimens.
J. Urol. 61: 1099 (1949).
24. FARRIS, E.J.:
Human Fertility and problems of the male.
New York 1950.
25. FISCHER, R.:
zitiert nach A. Linder:
Statistische Methoden.
Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart (1960).
26. FRÜHWALD, R.:
Katamnestische Erhebungen aus einer Beratungs-
stelle für sterile Ehen.
Arch. klin. exper. Dermat. 211, 155 (1960).
27. GAHLEN, W. und WÜST, H.:
Über den Aussagewert spermiologischer Befunde.
Arch. Klin. exp. Derm. 211, 176-179 (1960).
28. GASSNER, F.X.:
zit. nach Tonutti (135).
29. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage.
Basel 1960.
30. GENERALES, K.D.J.: Neue biometrische Untersuchungen von Spermien
und Fertilität.
Enke-Verlag, Stuttgart (1938).
31. GIESE, H. und BECKMANN, H.:
Serum-Tocopherol und Potenzstörungen des Mannes,
insbesondere bei Heimkehrerdystrophie.
Medizinische (1951) 1172.
32. GILES, A.:
Sterility in Women.
Londen 1919.
33. GROPPER, H. und NIKOLOWSKI, W.:
Ejakulat-Fruktose und Fertilitätsdiagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 52, 1926 (1954).

34. HAMMEN, R.: Studies on impaired fertility in man with special reference to the male.
Acta Obstetr. Scand. Vol. XXIV, Suppl. 3 (1944).
35. HANLEY, H.G.: Varicocele (letter to the editor)
Lancet 1962, II, 512.
36. HANLEY, H.G. and WEINER, J.S.:
Abdomino-testicular temperature gradients.
J. Physiol. (Lond.) 107, 48-49 (1948).
37. HARRISON, R.G.: Functional Importance of the Vascularisation of the testis and Epididymis for the Maintenance of normal Spermatogenesis.
Fertility and Steril, 3, 366-375 (1952).
38. HARVEY, C.: Relation between volume and fructose content of human semen.
Nature 162, 812 (1948).
39. HARVEY, C.: Fructose and citric acid in human semen.
Proc. of the Soc. for the Study of Fertility 3, 56 (1951).
40. HARVEY, C. and JACKSON, M.H.:
Assessment of male fertility by semen analysis.
Lancet, 2:99 (1945).
41. HAUCK, W.: Das Fertilitätsproblem des Mannes.
Diss. Frankfurt, 1958.
42. HEINKE, E. und KNOTH, W.:
Fertilitätsstörung durch Mumpsorchitis.
Arch. f. klin. u. exp. Derm. 201, 298-310 (1955).
43. HEINKE, E.: Diagnostik, Klinik und Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen.
Arch. f. klin. u. exp. Derm. 211, 119-127 (1960).
44. HEINKE, E. und DOEPFNER, R.:
Fertilitätsstörungen beim Manne.
In Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. 6 Springer-Verlag, Berlin 1960.

45. HENRYSSON, St., HASELOFF, W. und HOFFMANN, H.J.:
Kleines Lehrbuch der Statistik.
W. De Gruyter u. Co., Berlin 1960.
46. HERRERA, R.G. und KEHIDAI, G.:
Beziehungen zwischen den Veränderungen des Spermas und seinem Fruktosegehalt.
Derm. Wschr. 124, 867 (1951).
47. HILLEBRANDT, F.: Elementare Statistik.
E. Reinhardt Verlag, München 1965.
48. HOHLWEG, W. und ZAHLER, H.:
zit. nach E. Tonutti:
Physiologie und Pathologie d. männlichen Fertilität und Therapie ihrer Störungen.
Arch. Klin. exp. Dermat. 211, 107-109 (1960).
49. HORNSTEIN, O.: Vergleichende Untersuchungen zum Fruktose- und Glukosegehalt des menschlichen Spermaliquors.
Archiv f. klin. u. exp. Derm. 212, 257-274 (1961).
50. HORNSTEIN, O.: Zur Klinik und Histopathologie des männlichen primären Hypogonadismus.
I. Nosologische Klassifikation des männlichen Hypogonadismus.
Arch. klin. exp. Derm. 217, 117-148 (1963).
51. HORNSTEIN, O.: Zur Klinik und Histopathologie des männlichen primären Hypogonadismus.
III. Hodenparenchymschäden durch Varikozelen.
Arch. klin. exp. Derm. 218, 347-383 (1964).
52. HORNSTEIN, O.: Die histologische Differentialdiagnose zwischen primärem und sekundärem Hodenparenchymschaden.
Arch. klin. exp. Derm. 219, 917-920 (1964).
53. HOTCHKISS, R.S.: Methodes in sperm analyses and evaluation of therapeutic procedures.
J. A. M. A. 107, 1849-1851 (1936).
54. HOTCHKISS, R.S., BRUNNER, E. und GRENLEY, P.:
"Semen analyses of 200 fertile men".
Am. J. Med. Sc. 196, 362 (1938)

55. HOWARD, R.P., SIMMONS, F.A. and SNIFFEN, R.C.:
Differential Diagnosis in Male Sterility.
Fertility and Steril. 2, 95 (1951).
56. HUHNER, M.:
Sterility in the male and female.
New York (1913).
57. JOEL, Ch. A.:
Studien am menschlichen Sperma.
Basel: Schwalbe u. Co. 1953.
58. JOEL, Ch. A.:
The Role of Spermatozoa in Habitual Abortion.
Fertility and Steril. 6, 459-464 (1955).
59. JOEL, Ch. A.:
Persönliche Mitteilung an R. Doepfmer
zit. nach R. Doepfmer.
Archiv f. klin. u. experiment. Derm. 215,
246-260 (1962).
60. JUHASZ-SCHÄFFER, A.:
Arbeiten über das Vitamin E.
Veränderungen der Keimdrüsen während der E-Avitaminose.
Virchows Archiv 281, 35 (1931).
61. KÄSER, O.:
Untersuchungsergebnisse bei steril. u. infert. Ehe.
Büll. Schweiz. Akademie d. Med. Wiss. 6, 65
(1950).
62. KIESSLING, W.:
Fortschritte und Aufgaben der Andrologie.
Dtsch. med. Wschr. 84, 516 (1959).
63. KIESSLING, W.:
Erkennung, Behandlung und Verhütung männlicher
Fertilitätsstörungen.
Münchener med. Wschr. 102, 267-271 (1960).
64. KIESSLING, W.:
Katamnesen bei sterilen Ehen.
Beiträge zur Fertilität und Sterilität.
Beilage z. Zeitschr. f. Geb. hilfe Bd. 157
F. Enke Verlag, Stuttgart (1960).
65. KIESSLING, W.:
Die klin. Bedeutung der Biochemie des Sperma-
plasma.
Arch. klin. exp. Dermat. 213, 727-733 (1961).
66. KIESSLING, W.:
Die Bedeutung der hormonalen Untersuchungen im
Urin zur Erkennung des primären Hodenschadens.
Arch. klin. exp. Dermat. 219, 907 (1964).

67. KIESSLING, W.: Prophylaxe männlicher Fertilitätsstörungen.
Fortschritte d. Medizin 23, 898-899 (1964).
68. KIESSLING, W.: Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen.
Fortschritte d. Medizin 82, 602-603 (1964).
69. KIESSLING, W.: Therapie männlicher Fertilitätsstörungen.
Fortschritte d. Medizin 83, 59-62 (1965).
70. KIMMIG, J.: Die Biochemie des menschlichen Spermas.
In: I. Endokrinol. Symp.
Springer, Berlin, 1955.
71. KIMMIG, J.: Zur Diagnose und Therapie der Fertilitätsstörungen des Mannes.
Arch. Gynäk. 189, 238 (1956).
72. KIMMIG, J. und SCHIRREN, C.:
Die Untersuchung der Sekrete aus Prostata, Bläschendrüsen, Nebenhoden und Hoden, sowie Bestimmung der Steroidhormone und Gonadotropine im Urin.
In: Handbuch der Urologie Bd. III.
Springer Verlag, Berlin 1960.
73. KRUEGER, F. und SPEARMAN, C.:
Die Korrelation zwischen verschiedenen geistigen Leistungsfähigkeiten.
Zschr. Psychol. 44, 1906.
74. LABHART, A.: Diagnose und Therapie des männlichen Hypogonadismus.
Schw. med. Wschr. 23, 549 (1955).
75. LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag, Berlin, 1957.
76. LANDES, E.: Die Bedeutung des pH-Wertes für das Spermatozoon.
Arch. f. klin. u. exp. Dermat. 213, 736-738 (1961).
77. LINDER, A.: Statistische Methoden.
Birkhäuser Verlag, Basel, 1960.
78. LODE, A.: Untersuchungen über die Zahlen und Regenerationsverhältnisse der Spermatozoiden bei Hund und Mensch.
Pflügers Archiv 218, 374 (1928).

79. MAC LEOD, J.: The Male Factor in Fertility and Infertility.
An Analysis of Ejaculate Volume in 800 fertile
Men and of 600 Men in Infertile Marriage.
Fertility and Sterility 1, 347-361 (1950).
80. MAC LEOD, J. und GOLD, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility
II. Spermatozoon Counts in 1000 Men of Known
Fertility and in 1000 Cases of Infertile Marriage.
J. Urol. 66, 436-449 (1951).
81. MAC LEOD, J.: Semen Quality in one Thousand men of known
Fertility and in Eight Hundred Cases of Infertile
Marriage.
Fert. a. Sterility 2, 115-139 (1951).
82. MAC LEOD, J. and GOLD, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility
III. An Analysis of Motile Activity in the Sperma-
tozoa of 1000 Fertile Men and 1000 Men in Infertile
Men and 1000 Men in Infertile Marriage.
Fert. and Sterility 2, 187-204 (1951).
83. MAC LEOD, J. und GOLD, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility
IV. Sperm Morphology in Fertile and Infertile
Marriage.
Fertility and Sterility 2, 394-414 (1951).
84. MAC LEOD, J. and GOLD, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility
V. Effekt of Continence on Semen Quality.
Fert. and Steril. 3, 297-315 (1952).
85. MAC LEOD, J. and GOLD, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility
VI. Semen Quality and Certain other Factors in
Relation to Ease of Conception.
Fertil. and Steril. 4, 10-33 (1953).
86. MAC LEOD, J. and GOLD, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility
VIII Semen Quality in Relation to Age and Sexual
Activity.
Fertility and Steril. 4, 194-209 (1953).

87. MAC LEOD, J. GOLD, R.Z. und MC LANE:
Correlation of the Male and Female Factor in
Human Infertility.
Fert. and Steril. 6, 112-141 (1955).
88. MAC LEOD, J. and GOLD, R.Z.:
The Male Factor in Fertility and Infertility
VIII. A Study of Variation in Semen Quality.
Fertility and Steril. 7, 387-410 (1956).
89. MAC LEOD, J. and GOLD, R.Z.:
The Male Factor in Fertility and Infertility
IX. Semen Quality in Relation to Accidents of
Pregnancy.
Fertility and Steril. 8, 36-49 (1957).
90. MANN, T.:
Biochemistry of semen.
Methuens Monographs on biochemical subjects.
London 1954.
91. MARTIUS, H.:
Lehrbuch der Gynäkologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956.
92. MAZER und ISRAEL:
Menstrual Disorders and Sterility.
New York 1940.
93. MC CULLACH, E.P. and SCHAFFENBURG, C.A.:
Hormonal activity in semen.
J. Clin. Endocr. 11, 403 (1951).
94. MC CULLACH, P. and SCHAFFENBURG, C.A.:
Testicular Androgen deficiency and Semen Volume.
J. Amer. Med. Ass. 149, 1214 (1952).
95. MEAKER, S.R.:
Human Sterility, Causation, Diagnosis and Treat-
ment.
Bailliere, Tindall a. Cox, London (1934).
96. MELAMPY, R.M., HOMEYER, P.G. and PORTER, J.C.:
zitiert nach C. Schirren;
Biochemische Untersuchungen am menschlichen
Sperma.
Die Medizinische 872-875 (1955).

97. MESSER, F.C. und ALMQUEST, R.:
The hydrogenion concentration in seminal fluid
from sterile men.
J. Urol. (Baltimore) 37, 319 (1937).
98. MEYHÖFER, W.:
Beziehungen zwischen Fehlgeburten der Frau und
primärem Hodenschaden unter Berücksichtigung
des DNS-Gehaltes der Spermien.
Arch. f. klin. u. exp. Derm. 219, 925-932 (1964).
99. MEYHÖFER, W. und WOLF, J.:
Varikozele und Fertilität.
Derm. Wschr. 142, 1116-1121 (1960).
100. MOENCH, G.L.:
Studien zur Fertilität.
Enke Verlag, Stuttgart 1931.
101. MOENCH, G.L.:
Sperm morphology in relation to fertility.
Am. J. Obst. and Gynec. 22, 199 (1931).
102. MOENCH, G.L.:
zit. nach Giese H., und Beckmann, H.:
Serum-Tocopherol und Potenzstörungen des Mannes,
insbesondere bei Heimkehrerdystrophie.
Medizinische (1951), 1172.
103. NIERMANN, H.:
Ejakulat und sexuelle Karenz.
Zschr. Haut- u. Geschl.kr. 36, 44-48 (1964).
104. NIKOLOWSKI, W.:
Die Bedeutung des Vitamins E für die Behandlung
männlicher Fertilitätsstörungen.
Therapie d. Gegenwart 10, 329 (1950).
105. NIKOLOWSKI, W.:
Funktionsstörungen der männlichen Gonaden und
ihre Behandlung.
Therapiewoche 11, 243 (1961).
106. NIKOLOWSKI, W.:
Klinik und Bedeutung der männlichen Subfertilität.
Hautarzt 13, 377 (1962).
107. NIKOLOWSKI, W.:
Die Zeugungsfähigkeit des Mannes und ihre Störungen.
In: Dermatologie und Venerologie, hrsg. von
Gottron und Schönfeld, Bd. I/2
Georg Thieme, Stuttgart 1962.

108. NIKOLOWSKI, W.: Zur Therapie des primären Hodenschadens.
Archiv f. klin. exp. Derm. 219, 899-900 (1964).
109. NOWAKOWSKI, H.: Störungen der Keimdrüsenfunktion beim Mann.
In: Giese: Handbuch d. med. Sexualforschung.
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1954.
110. NOWAKOSKI, H. und SCHIRREN, C.:
Spermaplasmafruktose und Leydigzellfunktion beim
Manne.
Klin. Wschr. 34, 19-25 (1956).
111. NOWAKOWSKI, H. und SCHMIDT, H.:
Die Hodenveränderungen beim alternden Mann und
deren klinische Bedeutung.
Schweiz. Med. Wschr. 46, 1204-1210 (1959).
112. PAGE, E.W. and HOULDING, F.:
The Clinical Interpretation of 1000 Semen Analyses
Among Applicants for Sterility Studies.
Fertility and Steril. 2, 140-151 (1951).
113. PEARSON, E.S.: zit. nach St. Henrysson, W. Haseloff und J. Hoffmann:
Kleines Lehrbuch der Statistik.
W. De Gruyter u. Co., Berlin 1960.
114. RUSSELL, J.K.: Varicocele, Age and fertility.
Lancet 2, 222 (1957).
115. SCHINZ, H.R. und SLOLOPOLSKY:
Der Röntgenhoden.
Ergebnisse med. Strahlenforschung 1, 443 (1925).
116. SCHIRREN, C.: Biochemische Untersuchungen am menschlichen
Sperma.
Die Medizinische 872-875 (1955).
117. SCHIRREN, C.: Untersuchungen zur Biochemie des menschlichen
Spermaplasma.
Derm. Wschr. 141, 228-236, 1960.
118. SCHIRREN, C.: Fertilitätsstörungen des Mannes,
Diagnostik, Biochemie des Spermaplasmas, Hor-
montherapie.
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart, 1961.

119. SCHIRREN, C.: Grundlagen der Fertilitätsuntersuchung.
Z. Haut- und Geschl.Kr. 32, 380, 1962.
120. SCHIRREN, C.: Der Einfluß von Serumgonadotropin (PMS) auf
menschliche Spermatozoen.
Hautarzt 14, 166 (1963).
121. SCHIRREN, C.: Moderne andrologische Diagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2423 (1964).
122. SCHIRREN, C.: Der traumatisch bedingte primäre Hodenschaden.
Arch. f. klin. exp. Derm. 219, 900 (1964).
123. SCHIRREN, C.: Die Behandlung der Kinderlosigkeit in der Ehe bei
Oligospermie des Ehemannes.
Zschr. f. Haut- u. Geschl. Kr. 36, 111 (1964).
124. SCHIRREN, C., STEENO, O., STANEK, A. und GRESSLER, G.:
Biochemische Untersuchungen am menschlichen
Spermaplasma.
Arch. f. klin. exp. Derm. 223, 80-98 (1965).
125. SCHUERMAN, H.: Über die Zunahme männlicher Fertilitätsstörungen
und über die Bedeutung psychischer Einflüsse für
die zentralnervöse Regulation der Spermio-genese.
Med. Klinik 1948, S.366.
126. SCHWARZ, A.: zit. nach F.Hillebrandt:
Elementare Statistik.
Ernst Reinhardt Verlag, München 1965.
127. SCOTT, S.: The effect of varicocele on spermatogenesis.
A preliminary study.
Stud. Fert. 10, 33-40 (1958).
128. SIMMONS, F.A.: The Hypogonadal Male.
Fertility and Steril. 5, 201-204 (1954).
129. SNIFFEN, R.C.: Histology of the normal and abnormal testis at
puberty.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 55, 609-618 (1952).
130. SPEARMAN, C.: General Intelligence.
Amer. J. Psychol. 15, 1904.

131. STIASNY, H.: Unfruchtbarkeit beim Manne.
Diagnostik und Therapie mit Verwendung des
Spermiogramms.
Stuttgart: Ferd. Enke 1944.
132. STOSSIER, F.: Untersuchungen zum Einfluß der Karenz auf die
Qualität des menschlichen Spermas.
Inaug.-Diss. Hamburg 1960.
133. TILLINGER, K.G.: Testicular morphology.
A histo-pathological study with special references
to biopsy findings in hypogonadism with mainly
endocrine disorders and in gynaecomastia.
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 30 (1957).
134. THURSTONE, L.L.: Multiple-Factor Analysis
Chicago, 1947.
135. TONUTTI, E.: Physiologie und Pathologie der männlichen Fertili-
tät und Therapie ihrer Störungen. Zur Physiologie.
Arch. klin, exp. Dermat. 211, 107-119, 1960.
136. TONUTTI, E., WELLER, O., SCHUCHARDT, E. und HEINKE, E.:
Die männliche Keimdrüse. Struktur, Funktion,
Klinik, Grundzüge der Andrologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.
137. TRABUCCO, A. und BOTTINI, E.B.:
Oligozoospermias-Acción de las gonadotrofinas
séricas
Obstetr. y. Gynecol. Latino-Amer. 7, 393 (1949)
Ref.: Zbl. Haut-Geschl. Krh. 76, 306 (1951).
138. VASTERLING, H.W.: Zur Erkennung und Behandlung der männlichen
Fertilitätsstörungen.
Dtsch. med. Wschr. 38, 1648 (1958).
139. VASTERLING, H.W.: Praktische Spermatologie.
Georg Thieme, Stuttgart, 1960.
140. VASTERLING, H.W.: Zur Behandlung der Fertilitätsstörungen des Mannes.
Fortschr. d. Med. 76, 43 (1958).

141. WAERDEN, van der, B.L.:

Mathematische Statistik

S. 182 ff und S. 148 ff.

Springer-Verlag, Berlin, 1965.

142. WAGNER, G. und DOEPFMER, R.:

Vorschlag für einen lochkartengerechten Erhebungsbogen für Fertilitätsuntersuchungen.

Arch. Klin. exp. Derm. 219, 937-944 (1964).

LEBENS LAUF

Am 20. September 1938 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Martin Schmidt und seiner Ehefrau Antonie, geborene Arzberger, in Breslau geboren.

Schulbildung:

Oberrealschule von 1949 bis 1958 in Augsburg, Kaufbeuren und München. Abitur im Juni 1958 an der Rupprecht-Oberrealschule in München.

Am 4. November 1958 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, das ich am 4. August 1964 mit dem Staatsexamen abschloß.

Bisherige Tätigkeit als Medizinalassistent:

Vom 1. September 1964 bis 1. April 1965 in der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

Vom 1. August bis 31. Dezember 1965 in der Dermatologischen Klinik der Universität München.

Seit dem 1. Januar 1966 im Städtischen Krankenhaus rechts der Isar.

